

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Déficit hypophysaire congénital**

Texte du PNDS

Centre de référence HYPO  
Maladies rares d'origine hypophysaire

&

Centre de référence CRMERCD  
Maladies endocriniennes de la croissance et du développement

**Septembre 2021**

## Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>4</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Introduction .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>14</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>15</b>
3.1.1 Objectifs	15
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	16
3.3 Circonstances de découverte	17
3.3.1 Signes de déficit hypophysaire	17
▶ En période néonatale	17
▶ Chez l'enfant et l'adolescent	18
▶ Chez l'adulte	20
3.3.2 Signes extra-hypophysaires	21
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	21
3.4.1 Diagnostic biologique et radiologique	21
▶ Diagnostic biologique	21
▶ Imagerie	27
3.4.2 Diagnostic génétique	28
▶ Formes non syndromiques	29
▶ Formes syndromiques	30
3.5 Recherche de comorbidités	30
3.5.1 Sur le plan neurologique et neurocognitif	30
3.5.2 Sur le plan ophtalmologique	31
3.5.3 Sur le plan ORL	32
3.5.4 Autres malformations associées:	33
3.5.5 Sur le plan hypothalamique	33
3.5.6 Annonce du diagnostic et information du patient	34
<b>4 Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>34</b>
4.1 Objectifs	34
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	35
4.3 Prise en charge thérapeutique	35
4.3.1 Substitution hormonale	35
▶ En situation standard	35
▶ En situations d'urgence	47
4.3.2 Prise en charge psychologique et sur le plan de la qualité de vie	50
4.4 Soutien à l'insertion scolaire et professionnelle	50
4.5 Education thérapeutique du patient	52
4.6 Recours aux associations de patients	53
<b>5 Suivi .....</b>	<b>55</b>
5.1 Objectifs	55
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	56
Le médecin coordinateur sera le pédiatre endocrinologue à l'âge pédiatrique puis l'endocrinologue en cas de pathologie hypophysaire pure ou prepondérante par rapport aux autres comorbidités.	56
5.3 Rythme et contenu des consultations	56
5.3.1 Adaptation des supplémentations hormonales	56
▶ Déficit somatotrope	56
Tolérance des traitements par l'hormone de croissance chez l'enfant et l'adulte	61
▶ Déficit corticotrope	62

▶	Déficit thyroïdote	63
▶	Diabète insipide	63
5.3.2	Surveillance des autres axes	64
5.3.3	Surveillance des comorbidites	64
5.4	Dépistage des complications	66
5.4.1	Complications hormonales	66
▶	Insuffisance surrénale aigue	66
▶	Dysnatrémie dans le diabète insipide	66
5.4.2	Complications somatiques autres	67
▶	Complications neurocognitives	67
▶	Complications métaboliques et cardiovasculaires	68
▶	Complications osseuses	69
5.5	Situations particulières	70
5.5.1	La transition	70
	Première consultation en service adulte	73
5.5.2	La grossesse	73
5.5.3	Le sujet âgé	74
5.6	Conseil génétique	76
<b>Annexe 1. Liste des participants .....</b>		<b>77</b>
<b>Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....</b>		<b>79</b>
<b>Annexe 3. Exemples d'images de la région hypothalamohypophysaire en IRM .....</b>		<b>84</b>
<b>Annexe 4. Bilan initial au diagnostic de déficit hypophysaire congénital.....</b>		<b>87</b>
<b>Annexe 5. Suivi du déficit hypophysaire congénital.....</b>		<b>92</b>
<b>Annexe 6. Cartes d'urgence .....</b>		<b>98</b>
<b>Annexe 7. Modèle de fiche à destination des parents pour la prévention de l'insuffisance surrénale, et de PAI pour corticotrope et le diabète insipide .....</b>		<b>101</b>

## Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
ACTH	Adrénocorticotrophine, ou hormone corticotrope hypophysaire
ADH	Hormone anti-diurétique
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
AGEFIPH	Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées
ALD	Affection de Longue Durée
AMH	Autorisation de Mise sur le Marché
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
AVP	Arginine-vasopressine, ou vasopressine, = hormone anti-diurétique (ADH)
CAMPS	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CGH-array	Puce d'hybridation génomique comparative
CECOS	Centres d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme humains
CMP	Centre Médico-Psychologique
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CPHD	Déficit hypophysaire combiné multiple (Combined Pituitary Hormone Deficiency)

DDAVP	Desmopressine (1-désamino-8-D-arginine vasopressine)
DHEA	Dehydroépiandrostérone
DMO	Densité Minérale Osseuse
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FIT	Fiche d'Information Thérapeutique
FSH	Hormone folliculo-stimulante
FO	Foyer de vie
GH	Hormone de croissance (Growth Hormone)
GHD	Déficit en hormone de croissance, ou déficit somatotrope (Growth Hormone Deficiency)
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone, aussi appelée LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
HbA1c	Hémoglobine glyquée
hCG	Hormone Chorionique Gonadotrope
HHC	Hypogonadisme Hypogonadotrope Congénital
HSHC	Hémisuccinate d'hydrocortisone
IGF-I	Insuline-like Growth Factor – I
IGFBP3	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3
IM	Intra-musculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico-Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITEP	Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique
IV	Intraveineux
LH	Hormone lutéinisante

MDA	Maison Départementale de l'Autonomie
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Séquençage nouvelle génération (New Generation Sequencing)
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste / Oto-Rhino-Laryngologique
PAI	Plan d'Accueil Individualisé
PFMG 2025	Plan France Médecine Génomique 2025
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PSA	Antigène spécifique de la prostate (Prostate Specific Antigen)
rhCG	Hormone Chorionique Humaine Recombinante
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstrucives du Sommeil
SDS	Standard Deviation Score
SEGPA	Sections d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile
SOH	Syndrome Obésité-Hypoventilation
SC	Sous-cutané
T3L	Tri-iodotyronine libre
T4L	Thyroxine libre
TCG	Taille cible génétique. TCG fille = (taille père + taille mère - 13) / 2. TCG garçon = (taille père + taille mère +13) / 2
TSH	Thyréostimuline (Thyroid Stimulating Hormone)

TSHus	Thyréostimuline (Thyroid Stimulating Hormone) ultrasensible
ULIS	Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire
VC	Vitesse de Croissance

# Synthèse à destination du médecin traitant

Le déficit hypophysaire, ou hypopituitarisme, est défini par une insuffisance de synthèse d'une ou de plusieurs hormones antéhypophysaires (hormone de croissance, TSH, ACTH, LH-FSH, prolactine) associé ou non à un diabète insipide (déficit en ADH). Chez l'adulte, l'hypopituitarisme est le plus souvent acquis (tumeurs, irradiations...). Chez l'enfant il est plus fréquemment congénital, par anomalie du développement hypophysaire; il s'agit alors d'une maladie rare de prévalence estimée entre 1/16 000 et 1/150 000.

## 1. Présentation clinique

La présentation clinique d'un hypopituitarisme congénital est très variable selon qu'il s'agisse d'un déficit hypophysaire isolé ou multiple, associé ou non à une forme syndromique.

Les signes d'appel sont souvent peu spécifiques mais ils ne doivent jamais être négligés : après élimination de causes plus fréquentes, leur présence chez un nouveau-né, un enfant voire un adulte impose une demande d'avis urgent d'un médecin endocrinologue ou pédiatre endocrinologue pour une évaluation de la fonction hypophysaire adaptée au contexte.

### Les signes d'appel peuvent être :

#### En période néonatale :

- la survenue d'hypoglycémies récidivantes (déficit en GH ou ACTH)
- un micropénis et/ou cryptorchidie bilatérale\* chez le garçon (déficit en GH ou FSH/LH)
- des signes d'hypothyroïdie (hypotonie, hypothermie, difficultés d'alimentation, enfant trop calme...). Cependant ces signes sont souvent pauvres voire absents et le dépistage néonatal est pris en défaut.
- Un ictère persistant (déficit en TSH ou ACTH)
- La taille de naissance n'est pas un signe d'appel (normale, le plus souvent)

---

*\*memo : toute cryptorchidie bilatérale néonatale nécessite un avis spécialisé en urgence (cf PNDS HCS)*

---

#### Chez l'enfant et/ou l'adolescent :

- Une petite taille (taille < -2SDS des courbes de référence, ou < -1.5 SDS de la taille cible parentale) ou un infléchissement statural (changement de couloir de taille de plus de 0,5 SDS en 1 an).
- Des signes d'hypothyroïdie : retard statural avec prise pondérale, asthénie, lenteur, constipation, trouble du neurodéveloppement.
- Des signes de déficit corticotrope : asthénie, difficulté à maintenir un effort physique, voire symptômes d'hypoglycémie.
- Un micropénis ± une cryptorchidie chez le garçon.
- Un retard pubertaire dans les deux sexes (absence de développement mammaire après 13 ans chez la fille, absence d'augmentation du volume testiculaire  $\geq 4$  ml (ou longueur > 25 mm) après 14 ans chez le garçon).
- Des signes de diabète insipide : polyurie > 100-110 ml/kg/jour jusqu'à 2 ans et > 40-50 ml/kg/jour chez l'enfant plus âgé), polydipsie, sans glucosurie.

#### Chez l'adulte :

- Une petite taille staturale
- Des troubles de la libido et de la fertilité à des degrés variables. Chez la femme, troubles menstruels. Chez l'homme troubles érectiles ± micropenis, hypotrophie testiculaire, impubérisme, absence de développement musculaire.
- Des signes modérés d'hypothyroïdie
- Des signes de déficit corticotrope : asthénie physique et psychique, diminution de la force musculaire, douleurs abdominales et diarrhées.
- Des signes de diabète insipide polyurie > 40-50 ml/kg/jour, polydipsie, sans glucosurie.

#### A tout âge :

- Des signes extra hypophysaires associés (notamment anomalie du développement cérébral, malformation cranio-faciale ou oculaire, anomalies des extrémités)

La confirmation du diagnostic est réalisée par un **médecin spécialiste**, qui évalue l'ensemble des axes hormonaux, et prescrit une IRM cérébrale avec coupes fines centrées sur la région hypothalamo-hypophysaire pour compléter le bilan malformatif. L'IRM peut être normale sans exclure le diagnostic.

## 2. Prise en charge

**L'hormonothérapie substitutive** doit être initiée puis adaptée par un médecin spécialiste en dehors de situation d'urgences. Elle consiste en la substitution de chaque déficit :

- Déficit thyroïdienne : L-thyroxine en 1 prise par jour, per os
- Déficit somatotrope : Hormone de croissance chez l'enfant, voire à l'âge adulte si l'insuffisance somatotrope persiste. 1 injection SC tous les jours
- Déficit corticotrope : Hydrocortisone en 2 ou 3 prises/j
- Déficit gonadotrope : Chez le garçon, gonadotrophines recombinantes pendant la mini-puberté chez le nourrisson et l'induction pubertaire vers l'âge de 12 ans puis androgènes. Chez la fille induction pubertaire par oestrogènes vers l'âge de 11-12 ans puis association oestrogènes – progestérone substitutive jusqu'à l'âge naturel de la ménopause. Prise en charge de la fertilité.
- Diabète insipide : Desmopressine 2 à 3 prises par jour par voie orale
- Déficit en prolactine : pas de traitement

**Les objectifs du traitement sont :**

- Une correction de la symptomatologie fonctionnelle avec normalisation des constantes biologiques
- Une intégration sociale, scolaire (mise en place d'un PAI ou d'un PPS) et professionnelle optimisée
- Une prévention et un dépistage des comorbidités
- Une éducation thérapeutique pour réduire les complications aiguës

Le rythme des consultations en milieu spécialisé est au minimum tous les 6 mois à l'âge pédiatrique et tous les 6-12 mois à l'âge adulte.

Le médecin traitant ou le médecin du centre de compétence doit fournir une **carte de soins et d'urgence** au nom du patient pour l'insuffisance surrénalienne et le diabète insipide. Il doit expliquer au patient et à l'entourage la nécessité de conserver précieusement cette carte et de l'utiliser notamment lors des admissions en urgence

dans des établissements de soins pour favoriser l'accueil et améliorer l'efficacité de la prise en charge

Le médecin traitant doit pouvoir soutenir le patient pour la **prévention et la gestion de l'insuffisance surrénale** :

- a. Connaître les situations à risque de décompensation (maladie, accident, chaleur, exercice physique intense, voyages)
- b. Connaître les protocoles d'adaptation de la substitution en hydrocortisone dans les situations à risque :
  - Augmentation des doses d'hydrocortisone (60 mg/j en 3 à 4 prises chez l'adulte, 30 mg/m<sup>2</sup>/j en 3 à 4 prises chez l'enfant).
  - Injection d'hydrocortisone IM ou SC en cas de prise orale impossible (100 mg chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, 50 mg en dose unique entre 1 et 6 ans, 25 mg chez l'enfant de < 1 an).
- c. En cas d'anesthésie générale, informer l'anesthésiste du diagnostic d'insuffisance surrénale et de la nécessité d'un protocole adapté.
- d. S'assurer du port de la carte d'insuffisant surrénalien, et de la capacité du patient à énoncer son diagnostic et son risque accru d'insuffisance surrénale aigue en cas d'appel des secours ou de consultation aux urgences
- e. Evaluer la compréhension de la maladie et de ses traitements ainsi que favoriser l'observance de l'ensemble des traitements hormonaux
- f. Évaluer l'état psychologique du patient et sa famille, l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle
- g. Prodiguer des conseils hygiéno-diététiques de base (alimentation équilibrée, exercice physique régulier, apports calciques et vitaminique D...).
- h. Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (vérifications et mise à jour des vaccinations, dépistages systématiques...).

Le médecin traitant doit pouvoir soutenir le patient pour la **prévention et la gestion du diabète insipide** :

- a. Connaître les situations à risque de décompensation (maladie, accident, chaleur, exercice physique intense, voyages)
- b. Avoir toujours à disposition de l'eau et respecter sa soif en dehors des rares cas d'adipsie hypothalamique
- c. Connaître les signes d'intoxication à l'eau et la conduite à tenir

- d. En cas d'anesthésie générale, informer l'anesthésiste du diagnostic de diabète insipide et de la nécessité d'un protocole adapté.
- e. S'assurer du port de la carte de diabète insipide, et de la capacité du patient à énoncer son diagnostic et le risque de déshydratation en cas d'appel des secours ou de consultation aux urgences
- f. Evaluer la compréhension de la maladie et de ses traitements ainsi que favoriser l'observance de l'ensemble des traitements hormonaux
- g. Évaluer l'état psychologique du patient et sa famille, l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle

### 3. Contacts utiles

**Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares, de la Croissance et du Développement.** <http://crmerc.aphp.fr/>

**Sites pédiatriques :**

Hôpital Robert Debré, APHP, Paris (Pr. Juliane Léger, Pr Jean-Claude Carel)

Hôpital Necker, AHHP, Paris (Pr. Michel Polak)

Hôpital Trousseau, APHP, Paris (Pr Irène Netchine)

**Sites adultes :**

Centre constitutif Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris (Pr. Sophie Christin-Maitre)

Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris (Pr. Philippe Touraine)

**Centre de Référence des maladies rares d'origine hypophysaire (HYPO).** <http://fr.ap-hm.fr> > site > defhy

**Sites pédiatriques :**

Hôpital Timone Enfants, APHM, Marseille (Pr. Reynaud Rachel)

Hôpital Femme Mère Enfants, HCL, Lyon (Dr Villanueva)

Hôpital Kremlin-Bicêtre, APHP, Paris (Dr Teinturier)

CHU d'Angers (Pr Coutant)

**Sites adultes :**

Hôpital Conception, APHM, Marseille (Pr. Brue Thierry)

Hôpital Kremlin-Bicêtre, APHP, Paris (Pr Chanson)

Groupement hospitalier Est, HCL, Lyon (Pr Raverot)

**FILIERE FIRENDO** <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

**Associations de patients :**

**Association Grandir**

Site web : [www.grandir.asso.fr](http://www.grandir.asso.fr)

Mail de l'association : [president@grandir.asso.fr](mailto:president@grandir.asso.fr)

**Association Française du Diabète Insipide**

Site web : [www.diabete-insipide.fr](http://www.diabete-insipide.fr)

Mail de l'association : [contact@diabete-insipide.fr](mailto:contact@diabete-insipide.fr)

**Association Surrénales**

Site web : [www.surrenales.com](http://www.surrenales.com)

Mail de l'association: [contact@surrenales.com](mailto:contact@surrenales.com)

# 1 Introduction

Le déficit hypophysaire, ou hypopituitarisme, est défini par une insuffisance de synthèse ou de sécrétion d'une ou de plusieurs hormones antéhypophysaires (hormone de croissance, TSH, ACTH, LH-FSH, prolactine), rarement associée à un diabète insipide (ADH). On parle de déficit hypophysaire isolé en cas d'atteinte d'une seule lignée hypophysaire, comme le déficit isolé en hormone de croissance ou le déficit gonadotrope isolé ou, de déficit hypophysaire combiné multiple en cas d'atteinte d'au moins deux lignées, et de panhypopituitarisme en présence d'un déficit anté- et posthypophysaire. Les déficits hypophysaires combinés multiples (CPHD, de l'anglais combined pituitary hormone deficiency) comprennent le plus souvent un déficit somatotrope associé à un ou plusieurs autres déficits antéhypophysaires. Le panhypopituitarisme est le plus souvent acquis l'insuffisance ante-hypophysaire globale est le plus souvent congénitale, par anomalie lors du développement hypophysaire éventuellement associée à une anomalie développementale cérébrale (par exemple par défaut d'expression de facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse hypophysaire). La prévalence des hypopituitarismes congénitaux est difficile à établir, estimable entre 1/16 000 et 1/150 000.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de déficit hypophysaire congénital. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de déficit hypophysaire. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.has-sante.fr>).

## **3 Diagnostic et évaluation initiale**

### **3.1.1 Objectifs**

- Permettre le diagnostic du déficit hypophysaire congénital le plus tôt possible
- Guider la conduite à tenir pour le bilan diagnostique initial
- Mettre en place la prise en charge thérapeutique pour les différents déficits hypophysaires
- Informer sur la conduite à tenir en situation de décompensation
- Dépister et prendre en charge les malformations et les comorbidités éventuellement associées
- Donner les principales compétences éducatives à acquérir
- Présenter les modalités de suivi de la maladie

- Informer sur les outils de prise en charge du retentissement psychologique, socioprofessionnel et familial de la maladie
- Procurer les coordonnées des associations de patients
- Compléter le formulaire de prise en charge à 100% dès le diagnostic

### **3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Le diagnostic peut être réalisé par un médecin généraliste, un pédiatre généraliste ou spécialisé en endocrinologie pédiatrique pour les nouveaux nés (ou un néonatalogue), enfants et adolescents, un endocrinologue pour les patients adultes. Il sera confirmé par un pédiatre endocrinologue ou un endocrinologue et ce dernier assurera le suivi et l'adaptation de l'opothérapie.

Les autres professionnels impliqués (selon les atteintes associées) sont :

Ophthalmologiste

ORL

Neurologue

Cardiologue

Gynécologue

Orthopédiste

Généticien clinicien

Stomatologue

Rhumatologue

Kinésithérapeute

Psychologue et neuropsychologue, psychomotricien

Orthophoniste

Assistante sociale (si besoin),

Infirmier(e) d'éducation thérapeutique

Diététicienne si nécessaire

Le parcours de soins peut être coordonné par le médecin traitant (ou pédiatre) ou l'endocrinologue (ou endocrinologue pédiatre).

### 3.3 Circonstances de découverte

La présentation clinique d'un hypopituitarisme congénital est très variable selon qu'il s'agisse d'un déficit hypophysaire isolé ou multiple, associé ou non à une forme syndromique.

Le diagnostic est d'autant plus précoce qu'il existe une forme syndromique et un déficit multiple, de la période néonatale à l'âge adulte exceptionnellement. L'âge moyen rapporté varie de 3 à 5 ans selon les études en cas de CPHD ou de forme syndromique, alors qu'il est de 10,2 ans dans le cas de déficit isolé en hormone de croissance.

Les signes d'appel, souvent peu spécifiques, ne doivent pas être négligés et leur présence non expliquée chez un nouveau-né ou un enfant doit impérativement faire évaluer les fonctions hypophysaires, voire pratiquer une IRM cérébrale d'emblée qui permet de visualiser l'anomalie de développement hypophysaire.

#### 3.3.1 Signes de déficit hypophysaire

##### ► En période néonatale

##### **Déficit somatotrope (déficit en hormone de croissance)**

Le signe d'appel principal est la survenue d'hypoglycémies. Un micropénis, et un infléchissement statural dès les 6 premiers mois de vie peuvent exister en cas de déficit sévère. La taille à la naissance est le plus souvent normale.

##### **Déficit thyroïdrotrope**

La stratégie de dépistage néonatal en France est basée uniquement sur une élévation du taux de TSH permettant le diagnostic d'hypothyroïdie primaire mais pas celui d'hypothyroïdie centrale. Les signes cliniques sont similaires à ceux de l'hypothyroïdie congénitale: une hypotonie, un ictère cytolytique persistant, une hypothermie, un enfant trop calme, des difficultés d'alimentation, un myxoedème, une macroglossie. Il n'y a pas de goitre. Cependant ces signes sont souvent pauvres voire absents à la naissance.

##### **Déficit corticotrope**

Les symptômes évocateurs sont la survenue d'hypoglycémies récidivantes sans hyperinsulinisme, l'ictère cholestatique prolongé,

l'hyponatrémie de dilution sans hyperkaliémie et des antécédents de mortalité périnatale dans la famille.

### **Déficit gonadotrope**

Les points d'appels sont un micropénis et/ou une cryptorchidie bilatérale et/ou un petit volume testiculaire. Il n'y a aucun signe évocateur chez la fille.

### **Diabète insipide central**

Très rare en période néonatale, il doit être évoqué en présence d'une polyurie inadaptée dans un contexte le plus souvent malformatif cérébral (holoprosencéphalie, dysplasie septo-optique ou anomalies de ligne médiane). La polyurie (> 150 ml/kg/j) se manifeste à partir de 2 à 3 semaines de vie, associée à une absence de prise de poids, une déshydratation, des épisodes fébriles inexplicables ou le plus souvent une hypernatrémie de découverte fortuite.

## **► Chez l'enfant et l'adolescent**

### **Déficit somatotrope (déficit en hormone de croissance)**

Le diagnostic doit être évoqué devant un retard statural défini par :

- Un infléchissement statural : vitesse de croissance inférieure à - 1 SDS amenant à un changement de couloir de taille de plus de 0,5 SDS en 1 an.

Deux tranches d'âge peuvent rendre l'interprétation des cinétiques de vitesse de croissance plus difficile :

o Entre 2 et 4 ans la taille va se positionner progressivement dans le couloir de taille cible génétique (TCG) de l'enfant.

o après l'âge de 8-10 ans, un infléchissement pré-pubertaire physiologique, plus marqué en cas de retard pubertaire simple peut amener à s'interroger sur la nécessité d'explorations.

- Une taille < -1,5 SDS de la taille cible parentale génétique
- Une taille < - 2 SDS pour les références de taille de la population dont est issu l'enfant

-Une absence d'accélération staturale (modérée) en présence d'une prise pondérale excessive (avec taille en SDS < taille cible génétique)

Le diagnostic de déficit en hormone de croissance congénital doit également s'appuyer sur des signes évocateurs d'autres déficits hypophysaires ou des signes extra-hypophysaires associés (cf chapitre 3.3.2)

### **Déficit thyroïdrotrope**

Les signes cliniques du déficit thyroïdrotrope dans le cadre d'un hypopituitarisme sont plus modérés que pour l'insuffisance thyroïdienne primaire. Il peut s'agir d'un retard de croissance staturale, d'un surpoids, d'une asthénie, d'une lenteur, de constipation, d'un trouble du neurodéveloppement.

### **Déficit corticotrope**

Les signes cliniques d'alerte seront essentiellement l'asthénie, la difficulté à maintenir un effort physique, voire des symptômes d'hypoglycémie. L'insuffisance corticotrope doit être envisagée chez un enfant présentant une hyponatrémie sans hyperkaliémie ou des hypoglycémies inexplicables. Les rares formes de déficit isolé peuvent s'accompagner de phénotypes particuliers : obésité, cheveux roux et pâleur en cas de mutation du gène *POMC*, malabsorption précoce, obésité, diabète insipide voire panhypopituitarisme en cas de mutation de *PCSK1*, ou déficit immunitaire en cas de mutation *TBX19*.

### **Déficit gonadotrope**

Les signes cliniques orientant vers un déficit gonadotrope sont le micropénis, la cryptorchidie et le retard pubertaire. L'existence d'une anosmie associée est fortement évocatrice de syndrome de Kallmann.

Un retard pubertaire lorsqu'il est associé à d'autres déficits hypophysaires signe le déficit gonadotrope. Les formes syndromiques de déficit gonadotrope isolé peuvent s'accompagner de phénotypes particuliers (fente labiale, palatine, agénésie dentaire, agénésie des membres) ou faire partie de syndromes bien définies (syndrome de CHARGE, ...)

### **Diabète insipide central**

Le signe d'appel sera une polyurie > 100-110 ml/kg/jour jusqu'à 2 ans et > 40-50 ml/kg/jour chez l'enfant plus âgé (> 2l/m2/jour), et une polydipsie. Les urines sont claires. Il peut y avoir des signes de déshydratation en cas d'accès insuffisant à l'eau. La polyurie peut toutefois manquer en cas d'insuffisance corticotrope : elle ne sera alors démasquée qu'après mise en place d'un traitement substitutif par l'hydrocortisone. Le diabète insipide est habituellement présent dès le diagnostic de déficit hypophysaire ; il apparaît rarement au cours du suivi d'un déficit hypophysaire congénital préalablement

connu. Il faut donc éliminer un syndrome tumoral en cas d'apparition secondaire.

**L'adipsie hypernatrémique hypothalamique** est une maladie hypothalamique rare caractérisée par une absence de la sensation de soif en situation d'hyperosmolarité (> 310 mOsmol/l) et/ou d'hypernatrémie (> 150 mmol/l) et accompagnée d'un trouble de la régulation de la sécrétion d'ADH. Elle peut être associée à d'autres dysfonctions hypothalamiques, notamment une obésité morbide (20 à 40%), des troubles respiratoires (apnées obstructives, centrales ou hypoventilation) ou dysautonomiques (troubles de la régulation thermique ou cardiovasculaire) définissant le syndrome ROHHAD et/ou s'inscrire dans le cadre d'un syndrome malformatif cérébral, comme la dysplasie septo-optique ou l'holoprosencéphalie.

### ► Chez l'adulte

#### **Déficit somatotrope (= déficit en hormone de croissance)**

La suspicion clinique de déficit isolé congénital en GH chez l'adulte s'appuie essentiellement sur l'existence d'une petite taille (< - 2SDS).

#### **Déficit gonadotrope**

Les signes cliniques orientant vers un déficit gonadotrope chez l'adulte sont des troubles menstruels chez la femme avec un développement mammaire conservé. Des troubles érectiles s'observent chez les hommes, et en cas de formes sévères passées inaperçues, micropénis, hypotrophie testiculaire, impubérisme, absence de développement musculaire sont possibles. Dans les deux sexes, troubles de la libido et de la fertilité peuvent s'observer à des degrés variables.

Le syndrome de Kallman représente la cause la plus fréquente de déficit gonadotrope isolé chez l'adulte avec des phénotypes variables (anosmie présente ou non).

#### **Déficit thyroïdrotrope**

Le diagnostic de déficit thyroïdrotrope isolé congénital à l'âge adulte est rare, associant une symptomatologie modérée à d'autres atteintes lésionnelles selon le gène concerné (macroorchidie chez l'homme, kystes ovariens chez la femme en cas de mutations *IGFS1*, surdité centrale en cas de mutation de *TBL1X*)

### **Déficit corticotrope**

Les signes cliniques du déficit corticotrope isolé de l'adulte associent asthénie physique et psychique, diminution de la force musculaire, douleurs abdominales et diarrhées.

### **Diabète insipide**

Les signes cliniques du diabète insipide de l'adulte sont similaires à ceux rencontrés en pédiatrie (syndrome polyuro-polydipsique)

## **3.3.2 Signes extra-hypophysaires**

Les signes extra hypophysaires peuvent concerner le développement cérébral (holoprosencéphalie, dysplasie septo-optique ou du corps calleux), cranio-facial (fente labio-palatine, incisive médiane unique ou agénésie des incisives latérales, sténose des sinus piriformes, des choanes), ou oculaire (microphthalmie, anophtalmie, rétinite, colobome irien ou rétinien) en fonction du mécanisme responsable et du moment de survenue pendant l'ontogenèse. Ces associations sont parfois rapportées comme un syndrome de ligne médiane. D'autres malformations sont possibles, telles que des anomalies du squelette (polydactylie, agénésie), des vertèbres (cou court avec limitation de rotation du cou et de la tête), et beaucoup plus rarement cardiaque, rénale, gastro-intestinale, ainsi que des troubles neurosensoriels (surdité, malvoyance) et/ou neurodéveloppementaux d'intensité variable. Enfin, l'hypopituitarisme peut faire partie de la symptomatologie de syndromes variés tels que les syndrome de CHARGE, Fanconi, Rieger, Pallister Hall, ...

## **3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel**

### **3.4.1 Diagnostic biologique et radiologique**

#### **► Diagnostic biologique**

#### **En période néonatale**

Dans les premières semaines de vie, la cinétique de sécrétion hormonale est particulière (absence de rythme circadien, processus

adaptatifs), rendant l'interprétation des dosages biologiques délicate. Ainsi, le diagnostic d'hypopituitarisme repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques, voire génétiques. L'IRM cérébrale est le plus souvent l'examen clé amenant au diagnostic dans les anomalies de développement de l'hypophyse.

### **Déficit somatotrope**

Le diagnostic peut être difficile en période néonatale. Les tests de stimulation sont inappropriés ou contre indiqués avant l'âge de 6 mois. Le diagnostic reposera sur un faisceau d'arguments : des hypoglycémies récidivantes (leur absence n'éliminant pas le diagnostic), la présence d'autres déficits, des facteurs de croissance IGF-I ± IGFBP3 abaissés, une mesure basale de GH basse < 5µg/l dans les 7 premiers jours de vie. Dans tous les cas, les données de l'IRM cérébrale sont essentielles, démontrant bien souvent l'anomalie de développement hypophysaire. Des valeurs d'IGF-I ± IGFBP3 dans la norme basse n'éliminent pas le diagnostic. Lors d'une hypoglycémie spontanée, l'absence d'élévation du taux de GH est très peu spécifique, et n'est pas un bon critère pour évaluer la fonction somatotrope.

### **Déficit thyroïdienne**

Le diagnostic est affirmé en présence d'un abaissement du taux des hormones thyroïdiennes (T4 libre et T3 libre) sans augmentation de la valeur de TSH alors inadaptée (valeur normale ou basse à interpréter selon les références pour l'âge et pour la méthode de dosage).

En cas d'anomalie hypothalamique, la TSH peut être modérément élevée.

L'hypo-thyroxinémie transitoire du prématuré, le syndrome de basses T3 – T4 observé en cas de pathologie sévère, et certains médicaments inhibant l'axe thyroïdienne (dopamine, corticoïdes, caféine, ...) peuvent mimer un déficit thyroïdienne congénital.

### **Déficit corticotrope**

L'absence de rythme circadien classique avant l'âge de 1 à 9 mois rend le diagnostic difficile, pouvant conduire à des diagnostics de déficit corticotrope isolé par excès. La mesure d'une cortisolémie basse en situation d'hypoglycémie spontanée est peu spécifique, et devra être interprétée en fonction du contexte clinique et radiologique. Le diagnostic reposera sur des dosages répétés à des temps différents de cortisol et d'ACTH, voire la réalisation d'un test au synacthène « faible dose » (1µg). Seront considérés comme suspects

de déficit corticotrope, les nouveau-nés et nourrissons présentant une sémiologie évocatrice avec une cortisolémie basale à 8h < 175 nmol/l et/ou un pic lors du test au synacthène < 500 nmol/l (en fonction des méthodes de mesure).

### **Déficit gonadotrope**

Le déficit gonadotrope peut être confirmé biologiquement

Pour les garçons :

- durant les 3 premiers jours de vie par une diminution des taux de testostérone (< 1ng/ml) et d'AMH (< 200 pmol/l)
- pendant la mini-puberté (10 jours à 3 mois post-natal environ, pic vers 1 mois de vie, prolongé chez le nouveau-né prématuré) par des taux de testostérone, d'AMH, d'inhibine B, de LH et FSH abaissés. Diagnostic très probable si testostérone < 1 ng/ml et AMH < 200 pmol/l en l'absence de pic de LH et FSH.

Pour les filles : diminution des taux de LH et FSH en période de minipuberté (3 premières années de vie)

### **Diabète insipide**

Le diabète insipide est défini par une polyurie hypo-osmotique associée à une hyperosmolarité plasmatique : ratio osmolarité urinaire/plasmatique < 1, osmolalité plasmatique > 300 mosm/L hypernatrémie et hémococoncentration. Un taux de copeptine après J3 de vie inférieur à 8 pmol/l chez le nouveau-né sain peut participer au diagnostic d'origine centrale du diabète insipide.

## **Chez l'enfant et l'adolescent**

### **Déficit somatotrope**

Devant un enfant présentant un retard statural le diagnostic de déficit en GH peut être retenu s'il existe un défaut de réponse aux explorations dynamiques :

- 2 tests différents de stimulation de la GH dont au moins un test couplé, montrant un pic < 7 ng/ml (20 mUI/L) et un taux d'IGF-I < -1 SDS
- 1 test de stimulation de GH avec pic < 7 ng/ml (20 mUI/L), un taux d'IGF-I < - 1 SDS et un autre déficit hormonal ou une anomalie hypophysaire à l'IRM

Si le taux d'IGF-I est  $> -1$  SDS, le diagnostic de déficit isolé en GH est peu probable.

Si les explorations retrouvent 2 tests différents de stimulation de la GH (dont au moins un test couplé) avec un pic  $< 7$  ng/ml (20 mUI/L), un taux d'IGF-I  $< -1$  SDS mais sans autre déficit hormonal ni anomalie à l'IRM, le diagnostic de déficit isolé en GH doit être remis en question régulièrement et réévalué ultérieurement, notamment par la réponse au traitement à dose substitutive.

### **Déficit thyroïdote**

En cas d'insuffisance somatotrope congénital, le déficit thyroïdote doit être recherché systématiquement par dosage des hormones thyroïdiennes T4L au diagnostic, puis de façon annuelle. Il peut être souhaitable de mesurer la T3I lorsque la T4I est basse et que l'enfant est traité par hormone de croissance suite à une augmentation de l'activité de la désiodase périphérique de type 1.

Le suivi de déficit thyroïdote repose sur le dosage des hormones thyroïdiennes et non sur celui de la TSH.

### **Déficit corticotrope**

La recherche d'une insuffisance corticotrope doit être systématique au cours de l'exploration des pathologies hypothalamo-hypophysaires congénitales. Cette recherche doit être répétée au cours de leur suivi puisque les déficits peuvent apparaître au cours du temps hors mutation génique spécifique ou déficit somatotrope partiel transitoire.

L'insuffisance corticotrope doit être envisagée chez un enfant présentant une hyponatrémie ou des hypoglycémies inexplicées.

Le diagnostic d'une insuffisance corticotrope repose sur la mise en évidence d'un taux de cortisol sanguin abaissé à l'état basal entre 7 et 9 heures et/ou au cours d'un test de stimulation, et d'un taux d'ACTH non élevé et donc inadapté au taux abaissé de cortisol.

La disparité des mesures par les différents kits/méthodes de dosage du cortisol interdisent de définir des valeurs-seuils universelles.

On peut néanmoins proposer à titre indicatif qu'une cortisolémie basale mesurée entre 7-8 h le matin :

- au-dessus de 140 ng/ml (14 µg/dl ou 386 nmol/l) rend le diagnostic d'insuffisance surrénale improbable.

- en-dessous de 40 ng/ml (4 µg/dl ou 110 nmol/l) rend le diagnostic d'insuffisance surrénale très probable.
- dans la zone entre 40 et 140 ng/ml (4-14 µg/dl ou 110-386 nmol/l) rend nécessaire la réalisation d'un test de stimulation.

Un pic de cortisolémie > 180 ng/ml (18 µg/dl ou 500 nmol/l) après un test de stimulation permet d'exclure une insuffisance corticotrope.

### **Déficit gonadotrope**

Passée la période de minipuberté, il est très difficile d'authentifier un déficit gonadotrope avant l'âge de la puberté. Néanmoins, en cas d'insuffisance gonadotrope isolée congénitale, l'association de phénotypes particuliers liés à certaines mutations génétiques peut permettre d'amener au diagnostic.

### **Diabète insipide**

Le diagnostic biologique s'appuie sur l'analyse des ionogrammes et osmolarités sanguines et urinaires en comparaison à l'état d'hydratation du patient en situation basale et éventuellement lors d'un test de restriction hydrique.

Il peut être affirmé devant un syndrome polyuropolydipsique avec une osmolalité urinaire < 300 mOsmol/kg associée à une hypernatrémie > 145mmol/L (ratio osmolarité urinaire/plasmatique < 1).

Le dosage de l'AVP est peut utile en pratique clinique.

Le dosage de copeptine en situation de syndrome polyuropolydipsique avec hyperosmolarité plasmatique (natrémie > 145 mmol/l) semble suffisant pour poser le diagnostic de diabète insipide central si < 2,2 pmol/l (ou néphrogénique si > 20 pmol/l).

Dans les formes partielles (osmolalité urinaire comprise entre 300 et 800 mOsmol/kg), le test de restriction hydrique garde un intérêt, éventuellement couplé au dosage de la copeptine. Il est à discuter en l'absence d'atteinte d'hypopituitarisme connu, en cas d'IRM cérébrale et hypophysaire normale.

## **Chez l'adulte**

### **Déficit somatotrope**

Un dosage de GH et d'IGF-I plasmatiques ne sont pas suffisants pour affirmer / infirmer un diagnostic de déficit isolé en GH.

L'hypoglycémie insulinique constitue le test de référence pour affirmer/infirmer l'existence d'un déficit isolé en GH, avec un seuil de de réponse sous stimulation fixé à 5 ng/mL en cas d'IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>.

Un seuil de 3 ng/mL est retenu en cas d'IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>.

En cas de contre indication à l'hypoglycémie insulinique, un test de stimulation par le glucagon ou un test associant GHRH plus arginine est recommandé.

### **Déficit gonadotrope**

Le diagnostic hormonal repose

- Chez l'homme : sur l'association d'une testostérone basse (< 2 ng/ml) avec absence d'élévation des gonadotrophines (LH et FSH) qui seront retrouvées soit normales, soit basses également. L'inhibine B est basse le plus souvent.
- Chez la femme non ménopausée : sur l'association d'une concentration d'oestradiol basse, parfois indétectable, avec absence d'élévation des gonadotrophines (LH et FSH) qui seront retrouvées soit normales, soit basses également.
- Chez la femme ménopausée : sur l'absence d'élévation des gonadotrophines.

La réalisation d'un test de stimulation n'est pas recommandée pour le diagnostic d'un déficit gonadotrope isolé de l'adulte.

### **Déficit thyroïdote**

Le diagnostic biologique de déficit thyroïdote repose sur une valeur de T4 libre basse associée à une valeur de TSHus normale ou basse, ou plus rarement légèrement élevée en cas de syndrome hypothalamique.

Aucun test de stimulation n'est nécessaire au diagnostic de déficit thyroïdote isolé de l'adulte.

### **Déficit corticotrope**

Le diagnostic hormonal repose sur un dosage sérique à 8 heures de cortisol et d'adrénocorticolibérine (ACTH). Une valeur de cortisolémie < 138 nmol/l (5µg/dL) suggère une insuffisance corticotrope si l'ACTH est basse ou normale (< 15 pg/mL). Une cortisolémie > 500 nmol/L (18µg/dL) élimine formellement le diagnostic. Ces seuils sont toutefois remis en question en fonction des kits/méthodes de dosage utilisés.

Nous recommandons d'adapter les valeurs seuils définissant l'insuffisance corticotrope après concertation avec l'équipe de biochimie hormonale procédant à l'analyse (kit utilisé).

Un test de stimulation est proposé en cas de valeurs de cortisolémie intermédiaires.

Une valeur de cortisolémie < 500 nmol/L à 30 et/ou 60 minutes d'un test de stimulation par le SYNACTHEN (250 µg) confirme le diagnostic d'insuffisance corticotrope. Un seuil similaire est retenu en cas de réalisation d'un test de stimulation par hypoglycémie insulinique.

## **Diabète insipide**

Le diagnostic de diabète insipide a été fait à l'âge pédiatrique

### **► Imagerie**

La réalisation d'une IRM haute résolution T1 et T2, doit comprendre des coupes coronales et sagittales, fines (2-3 mm), centrées sur la région hypothalamo-hypophysaire ainsi qu'une exploration cérébrale et des bulbes olfactifs. Une exploration plus précise de la tige pituitaire peut être réalisée par des séquences haute-résolution pondérées T2.

L'IRM hypophysaire néonatale est spécifique et se caractérise par un signal plus intense en T1 que celui d'un nourrisson ou adulte, une hauteur hypophysaire augmentée (4-5 mm) et un aspect bombé. Le signal physiologique de la posthypophyse, spontanément hyperintense en T1, apparaît progressivement dans les 2 premiers mois de vie. Son absence ne contribue pas au diagnostic de diabète insipide ni chez le nouveau-né ni plus tardivement ; il est absent chez 10% des individus sains.

Les déficits hypophysaires congénitaux peuvent être associés à une anomalie malformative de la région hypothalamo-hypophysaire, dans 50 à 100% des cas de CPHD et plus rarement en cas de GHD congénital isolé (29 à 83%). En cas de déficit hypophysaire congénital, l'IRM peut montrer :

- (a) une région hypothalamo-hypophysaire normale ou une antéhypophyse hypoplasique (<3 mm).
- (b) une posthypophyse ectopique (dont la localisation peut être distale au niveau de l'infundibulum, médiane, proximale, tout au long de la tige jusqu'à sa distalité) associée ou non à un

syndrome d'interruption de tige caractérisé par une tige pituitaire interrompue ou fine (< 1 mm), et parfois à une hypoplasie ou une aplasie antéhypophysaire.

- (c) une hypophyse homogène augmentée de volume (évoquant une mutation de *PROP1* ou *LHX3*)
- (d) une selle turcique vide, correspondant à un refoulement de l'hypophyse par un kyste arachnoïdien.
- (e) une dysplasie septo-optique (ou syndrome de De Morsier), définie par l'association d'au moins 2 des atteintes suivantes : une hypoplasie des nerfs optiques, une anomalie des structures cérébrales médianes (absence de septum pellucidum ou/et agénésie du corps calleux), et un déficit hypophysaire variable.
- (f) une agénésie des bulbes et/ou des sillons olfactifs
- (g) d'autres anomalies intracrâniennes de type holoprosencéphalie, schizencéphalie, hétérotopie, malformation d'Arnold Chiari, malformations cérébelleuses (mutation *LHX4*), persistance du canal cranio-pharyngé, micro-ophtalmie, hamartome hypothalamique ou des anomalies vertébrales (mutation de *LHX3*).

En cas de suspicion de déficit hypophysaire, la mise en évidence d'une anomalie structurelle de la région hypothalamo-hypophysaire, et/ou des structures cérébrales, optiques, olfactives, contribuera aux diagnostics positif et étiologique. Une IRM normale n'éliminera cependant pas le diagnostic positif d'hypopituitarisme mais aidera dans l'orientation étiologique génétique.

### 3.4.2 Diagnostic génétique

Il existe une grande diversité des gènes (> 30) à l'origine de déficits hypophysaires, que la présentation soit isolée, combinée, syndromique ou non syndromique. Il est par conséquent impossible de décider *a priori* l'analyse d'un gène précis. En première intention hors forme syndromique spécifique ou forme familiale déjà documentée, il est conseillé de proposer au cas index une analyse génétique de l'ensemble des gènes les plus prévalents par séquençage nouvelle génération (NGS). Ces analyses sont réalisables, après signature d'un consentement éclairé, dans différents laboratoires de génétiques de la filière FIRENDO (cf Orphanet <https://www.orpha.net>). Ces analyses NGS peuvent

permettre l'identification de mutations ponctuelles mais aussi la détection d'anomalies du nombre de copies. Ce résultat peut être complété ou précédé par une étude en CGH array, particulièrement dans le cas de formes syndromiques avec une plus grande probabilité d'un syndrome de gènes contigus.

Quand l'ensemble des analyses sont négatives, il est possible depuis 2020 de poursuivre en 2<sup>ème</sup> intention les investigations par séquençage du génome complet et analyse de trio (préindication PFMG2025 CPHD). Le recueil d'un nouveau consentement spécifique aux analyses génomes complets auprès du cas index et de ses parents sera nécessaire pour cette analyse exploratoire.

### ► Formes non syndromiques

Les hypopituitarismes congénitaux multiples à IRM normale et sans malformation associée sont reliés à des anomalies géniques affectant des facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse hypophysaire terminale. Les déficits hypophysaires peuvent être d'emblée multiples ou apparaître progressivement au cours de la vie du patient y compris à l'âge adulte. L'analyse génétique est utile pour la prise en charge. Par exemple, un patient porteur d'une mutation de *POU1F1* aura un déficit somatotrope, thyrotrope dès l'enfance mais sans autre déficit hypophysaire. Inversement les patients porteurs de mutation de *PROP1* pourront présenter un déficit antéhypophysaire complet dès la période néonatale ou s'exprimer par un déficit hypophysaire isolé somatotrope ou thyrotrope puis gonadotrope et corticotrope plus tardivement y compris à l'âge adulte. L'analyse génétique guide alors les modalités de surveillance et le conseil génétique.

Les hypopituitarismes congénitaux isolés non syndromiques sont liés le plus souvent à une anomalie génique du gène concerné (par exemple *GH1* pour les GHD) ou des éléments de régulation d'expression de ce gène (par exemple *GNRH-R* pour les HHC). L'analyse génétique guide alors les modalités de prise en charge et le conseil génétique.

## ► Formes syndromiques

Elles justifient en première intention d'une consultation clinique génétique pour une démarche étiologique adaptée (analyse spécifique, CGH array ou panel NGS selon l'orientation clinique).

### 3.5 Recherche de comorbidités

Des malformations cérébrales, ophtalmologiques, dentaires et ORL, en relation avec des anomalies de développement de la région hypothalamo-hypophysaire lors de l'embryogénèse expliquent la nécessité d'un bilan systématique à la recherche d'anomalie extrapituitaire. Cette évaluation est recommandée de manière systématique en cas d'anomalie de développement de la région hypothalamo-hypophysaire, d'insuffisance antéhypophysaire multiple, et dans certaines formes syndromiques. Ces comorbidités sont très rares en cas d'insuffisance somatotrope, gonadotrope, corticotrope isolée et non syndromique.

#### 3.5.1 Sur le plan neurologique et neurocognitif

Les troubles neuro-développementaux sont surtout observés lorsque des anomalies cérébrales associées sont présentes.

- Informer du risque accru de malformations cérébrales, de retards neuro-développementaux, de difficultés des apprentissages scolaires d'intensité variable. L'épilepsie est rare. Ces difficultés peuvent être en relation avec la présence de malformations associées ou la conséquence d'une souffrance fœtale et/ou néonatale, en relation ou non avec un accouchement traumatique en partie lié à la présentation par le siège qui est fréquemment associé à l'insuffisance antéhypophysaire, des éventuelles hypoglycémies néonatales, ainsi que de l'intensité du déficit hormonal.
- Recherche de malformations cérébrales sur les données de l'IRM cérébrale.
- Évaluation neuropsychologique complétée éventuellement par des tests psychométriques en cas de difficultés des apprentissages à partir de l'âge de 4 ou 5 ans selon la clinique ou avant en cas de signes d'appel.

- Evaluation fonctionnelle de l'éventuel handicap orientée en fonction des éléments observés propres à chaque personne, et dans le cadre d'un projet individualisé. Cette prise en charge avec rééducation ciblée à partir des données du bilan neuropsychologique devra faire intervenir les professionnels suivants : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute.
- Soins psycho-éducatifs si nécessaires avec stimulations sensitivomotrices et sensorielles.
- Evaluation du développement psychomoteur précoce puis de l'efficacité scolaire à chaque consultation.

### 3.5.2 Sur le plan ophtalmologique

Les atteintes ophtalmologiques sont très variables et sont présentes dans 10 à 20% des cas. Elles ne sont pas la conséquence de l'insuffisance anté-hypophysaire, mais peuvent s'inscrire dans un ensemble malformatif comme la dysplasie septo-optique, ou peuvent être associées de façon isolée comme en cas de colobome oculaire.

Le colobome et l'hypoplasie du nerf optique, quoique rares, sont les malformations oculaires les plus fréquemment associées dans les formes sévères d'anomalies de développement de la région hypothalamo-hypophysaire.

Un colobome est une anomalie de fermeture qui peut survenir tout le long de la fissure optique et peut affecter l'iris, le cristallin (ciliaire), la choroïde, la macula et le nerf optique. Elle peut s'accompagner d'une microphthalmie dans les cas les plus sévères. Le colobome peut être uni ou bilatéral. Il est responsable d'une atteinte fonctionnelle dans les cas sévères

Dans les atteintes du nerf optique (souvent associées à une dysplasie septo-optique), la vision est compromise, pouvant aller jusqu'à la malvoyance (<3/10), voire à la cécité (<1/20).

Exceptionnellement, d'autres anomalies associées ont été décrites :

- strabismes sous diverses formes avec risque d'amblyopie
- syndrome de Duane (agénésie du nerf VI avec phénomènes de réinnervation par le III)
- syndrome de Joubert (atteinte du cervelet) qui peut avoir des conséquences oculomotrices.

Le nystagmus prend diverses formes et peut être un symptôme d'une malvoyance bilatérale (colobome bilatéral sévère, hypoplasie optique) ou un symptôme d'une anomalie oculomotrice.

Du dépistage précoce de ces anomalies dépend l'avenir visuel de l'enfant.

- Examen ophtalmologique systématique au moment du diagnostic avec examen du fond d'œil à la recherche de colobomes chorio-rétiniens et papillaires et/ou d'hypoplasie du nerf optique.
- Examen ophtalmologique systématique à l'âge de 12-15 mois (dépistage de facteurs amblyogènes = strabismes e/ou anomalies réfractives et/ou anomalies organiques).
- Examen entre 3 et 4 ans comme dans la population générale, puis examens ou non selon : 1/ la présence d'une anomalie ophtalmologique, nécessitant un suivi et une prise en charge spécifique et adaptée dont la fréquence est décidée par l'ophtalmologiste ; 2/l'apparition de signes d'appel sensoriel ou moteur.
- Rechercher à tout âge des signes d'appel ou d'alerte qui doivent conduire à une évaluation en ophtalmologie :
  - Nystagmus / Mouvements anormaux des yeux
  - Comportement de malvoyance
  - Aspect anatomique des yeux : tache blanche sur l'œil ou dans l'œil, œil trop gros ou trop petit
  - Anisocorie
  - Baisse de vision, strabismes...

### 3.5.3 Sur le plan ORL

Des anomalies cranio-faciales de la ligne médiane peuvent être associées à l'insuffisance anté-hypophysaire congénitale. Le mésenchyme facial dérive des crêtes neurales du mésencéphale ce qui évoque un défaut de migration de celui-ci à 4 semaines de développement. Les anomalies faciales prédominent sur la ligne médiane. Front bombé, ensellure nasale d'intensité variable témoignent d'une hypoplasie de la base du crâne. Fente labiale médiane, palatine, hypoplasie de l'étage antérieure de la face, hypotélorisme, anteversion de l'hélix, malformations nasale, philtrum profond et lèvre supérieure fine, menton court, agénésie dentaire, incisive médiane unique, anomalie palatine, sténose ou atrésie des choanes, sténose des orifices piriformes peuvent être associées à une insuffisance ante-hypophysaire et une anomalie de la régulation de l'ADH. Ces malformations uni ou bilatérales, sont diagnostiquées en règle rapidement, parfois en anténatal, souvent avant l'insuffisance hypophysaire. L'atrésie des choanes se caractérise par une absence de flux narinaire dans une ou les deux fosses nsales, la butée de la sonde d'aspiratin juste avant le cavum, et quand elle est bilatérale, une dyspnée du nouveau-né, améliorée lors des cris.

L'atrésie choanale bilatérale est une indication chirurgicale rapide du fait de la mauvaise tolérance. La sténose des orifices piriformes se caractérise par une obstruction nasale néonatale avec une étroitesse antérieure de la fosse nasale : lorsqu'elle est sévère, elle constitue elle aussi une indication opératoire rapidement après la naissance. La fente vélaire peut avoir un impact sur la qualité de l'élocution, même après le traitement chirurgical. Une prise en charge orthodontique est souvent nécessaire en cas d'hypoplasie maxillaire et de mauvais articulé dentaire.

### **3.5.4 Autres malformations associées:**

La présence d'autres malformations participe à une orientation syndromique par exemple :

- Cardiopathie (syndrome de CHARGE)
- Hypoplasie rénale (syndrome de Kallmann lié à l'X), hydronephros (syndrome de Webb-Dattani)
- Hémivertèbre (syndrome de CHARGE)
- Polydactylie postaxiale (syndrome de Culler-Jones)

Leur dépistage est clinique ou radiologique (échographie, radiologie standard) et leur prise en charge doit être spécialisée.

### **3.5.5 Sur le plan hypothalamique**

Une dysfonction hypothalamique peut être à l'origine de l'insuffisance hypophysaire mais aussi de dysfonctions spécifiques à dépister et prendre en charge rapidement :

- Obésité précoce et sévère, ou plus rarement cachexie hypothalamique
- Troubles neurovégétatifs : hypoventilation centrale, troubles de la régulation thermique, narcolepsie
- Troubles de la satiété et adipsie hypothalamique (hypernatrémie neurogène)
- Troubles comportementaux

Le dépistage est clinique : courbe de croissance et d'IMC, recherche de troubles thermiques inexpliqués ou inadaptés à la pathologie infectieuse, endormissements inopinés ou énurésie secondaire sans diabète insipide en faveur d'un SAOS ou d'un SOH. Les troubles ventilatoires seront explorés par polysomnographie et gazométrie et pris en charge en centre de référence. Le diagnostic et la prise en

charge de l'hypernatrémie neurogène sont décrits dans les chapitres 3 et 5 (diabète insipide).

La prise en charge thérapeutique de ces enfants est décrite dans le PNDS Obésité causes rares.

### **3.5.6 Annonce du diagnostic et information du patient**

Il est recommandé que l'annonce du diagnostic soit réalisée par un pédiatre endocrinologue ou par un endocrinologue selon l'âge du patient. Si le diagnostic est réalisé en période néonatale, une consultation par un pédiatre endocrinologue doit suivre rapidement l'annonce du diagnostic par le néonatalogue.

L'annonce diagnostique doit prendre en compte la connaissance préalable d'une forme syndromique ou non.

Le patient ou l'enfant et ses parents seront informés des signes cliniques relatifs au(x) déficit(s), de leur réversibilité ou non sous opothérapie, des objectifs thérapeutiques, des modalités de surveillance de traitement et du risque d'apparition d'autres déficits hypophysaires.

Il est important de préciser la nécessité d'un suivi régulier et au long cours. Pour les formes à présentation pédiatrique, il est recommandé d'informer sur la nécessité de réévaluation lors de la transition avant une prise en charge en secteur adulte.

Il est proposé une analyse génétique pour établir le mécanisme étiologique du déficit en informant de la faible rentabilité actuelle de ces analyses, en dehors des HHC.

## **4 Prise en charge thérapeutique**

### **4.1 Objectifs**

La mise en place de l'opothérapie substitutive doit permettre :

- une correction de la symptomatologie fonctionnelle réversible avec normalisation des constantes biologiques
- une intégration sociale, scolaire et professionnelle optimisée
- une prévention et un dépistage des comorbidités

- une éducation thérapeutique pour réduire les complications aiguës (insuffisance surrénalienne, déséquilibre d'un diabète insipide avec troubles hydroélectrolytiques sévères).

Le médecin traitant ou le médecin du centre de compétence doit fournir une **carte de soins et d'urgence** au nom du patient, réalisées par les centres de référence HYPO ou CRMERCD. Il doit expliquer au patient et à l'entourage la nécessité de conserver précieusement cette carte et de l'utiliser notamment lors des admissions en urgence dans des établissements de soins pour favoriser l'accueil et améliorer l'efficacité de la prise en charge

## 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Pediatre endocrinologue ou Endocrinologue  
 Ophtalmologiste  
 ORL  
 Neurologue  
 Cardiologue  
 Gynécologue  
 Orthopédiste  
 Généticien clinicien  
 Stomatologue  
 Rhumatologue  
 Kinésithérapeute  
 Psychologue et neuropsychologue, psychomotricien  
 Orthophoniste  
 Assistante sociale  
 Infirmier(e) d'éducation thérapeutique  
 Diététicienne si nécessaire

## 4.3 Prise en charge thérapeutique

### 4.3.1 Substitution hormonale

#### ► En situation standard

## Déficit somatotrope

### Modalités administratives et réglementaires

L'hormone de croissance (somatropine) est un médicament d'exception pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale pour les indications et les conditions d'utilisation mentionnées dans la fiche d'information thérapeutique (FIT). La prescription initiale et le renouvellement annuel hospitalier sont réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques et doivent être rédigés sur un formulaire CERFA 12708\*02 ( prescription de médicament d'exception). Le médecin traitant peut être amené à renouveler le traitement, sous réserve d'un suivi spécialisé au moins annuel. Une demande de prise en charge dans le cadre des ALD hors liste ou poly-pathologies invalidantes doit parfois être argumentée par le médecin qui initie le traitement pour compléter si nécessaire la prise en charge à 100%.

### Critères pour débiter le traitement en cas de déficit prouvé en hormone de croissance chez l'enfant

#### Indications :

Les indications et critères de traitement du déficit en hormone de croissance inscrits dans les FIT de la somatropine répondent à trois conditions définies comme nécessaires:

- un diagnostic de déficit en hormone de croissance dûment prouvé par des explorations appropriées
- une taille < -2 SDS selon les données de référence françaises
- une vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 SDS) ou < 4 cm/an.

Ces critères sont à adapter à l'âge de l'enfant car leurs stricts respects peuvent induire des retards de prise en charge et des pertes de chance:

- les explorations permettant de prouver un GHD ont été discutées au chapitre correspondant.
- en période néonatale et dans la petite enfance l'effet de l'hormone de croissance est avant tout métabolique (maintien de la

glycémie), et peut être plus modeste sur la croissance staturale. La performance des critères auxologiques est médiocre (faible sensibilité ou faible spécificité selon le critère choisi) avec un risque de retard diagnostic et thérapeutique. Aussi le but du traitement par l'hormone de croissance est métabolique et neurodéveloppemental : il est alors dangereux d'attendre ces critères auxologiques pour débiter le traitement par GH et prendre en charge d'autres déficits hypophysaires souvent associés. Les cassures de la courbe de croissance observées à cet âge sont rare et associées à des déficits congénitaux sévères en GH et la réponse staturale au traitement est alors rapide et importante dès la première année.

- Après la petite enfance, les critères auxologiques sont plus pertinents, car le GHD a en général entraîné un retard statural :

- le critère de taille  $< -2$  SDS est particulièrement adapté pour les déficits en hormone de croissance partiels et isolés avec IRM normale, car associé à une spécificité correcte (le risque de faux positif de déficit est majeur en l'absence de ces critères). En revanche il est inadapté pour les déficits avérés (isolé complet ou déficits hypophysaires multiples), avec anomalie à l'IRM (et dans les déficits acquis, hors du cadre de ce PNDS).
- Le critère de vitesse de croissance est également adapté, en prenant soin d'utiliser un calcul de la vitesse de croissance en SDS ( $< -1$ ) dans des conditions techniques adaptées (intervalle de mesure d'au moins 6 mois, mesure par le même opérateur).
- Dans les situations où le diagnostic formel est difficile (déficit isolé avec IRM normale, avec ou sans sensibilisation par les stéroïdes gonadiques à la période péripubertaire), une période d'observation peut être utile sans qu'il n'y ait de perte de chance pour l'enfant. Alternativement, si un traitement est débuté, une réévaluation de la sécrétion d'hormone de croissance en début de puberté peut être recommandée

### Contre-indications :

Les FIT de la somatotropine précisent : « La somatotropine est contre indiquée en cas de processus tumoral évolutif ». Le GHD lui-même et la plupart des situations associées à un GHD congénital ne prédisposent pas au développement d'une pathologie tumorale.

Quelques situations spécifiques doivent être mentionnées :

- La maladie de Fanconi est associée à un risque tumoral et à une fréquence élevée (jusqu'à 25%) de malformations de la région hypophysaire avec post-hypophyse ectopique. Dans cette situation, le nombre de patients est insuffisant pour évaluer le risque lié au traitement mais il est habituel de proposer un traitement par hormone de croissance en cas de déficit avéré. A noter que le retard de croissance, constant dans la maladie de Fanconi, ne constitue pas une indication au traitement sans déficit somatotrope avéré .
- La neurofibromatose de type 1 (NF1), où le GHD est essentiellement lié aux tumeurs gliales de la région des voies optiques (déficit hypophysaire acquis dans une situation de susceptibilité congénitale) : dans ces situations, comme dans les autres déficits hypophysaires acquis d'origine tumorale, il faut respecter la contre-indication liée au processus tumoral évolutif et il est habituel d'attendre 6 à 12 mois avant d'envisager un traitement, après concertation pluridisciplinaire. En dehors des tumeurs, le retard statural et le GHD « idiopathique » sont plus fréquents dans la NF1 et les registres de traitement par hormone de croissance n'ont pas retrouvé de risque tumoral augmenté avec le traitement.

Globalement, dans les situations de prédisposition tumorale, il convient de rester prudent, et de bien évaluer le bénéfice attendu du traitement (en général important dans les déficits profonds en hormone de croissance avec anomalie morphologique de l'hypophyse ; plus questionnable dans les déficits isolés partiels en hormone de croissance avec IRM normale). En cas de traitement, la surveillance clinique et épidémiologique de ces patients particuliers reste nécessaire. Il est important d'expliquer aux enfants et à leurs familles l'état des connaissances lors de la proposition d'un traitement.

Les déficits acquis en hormone de croissance survenant dans le contexte de pathologies tumorales ne rentrent pas dans le cadre de ce PNDS.

Les pathologies listées comme faisant partie des événements indésirables pouvant survenir sous traitement par hormone de croissance (voir plus loin, hypertension intracrânienne bénigne, épiphysiolyse, scoliose, diabète) ne constituent pas des contre-

indications à la mise en œuvre ou à la poursuite d'un traitement mais doivent faire l'objet d'une discussion et d'une surveillance spécifique.

### **Informations à donner aux patients et familles avant début du traitement chez l'enfant**

Ces informations sont d'ordre médicale (nature de la maladie, efficacité attendue du traitement, effets indésirables à court ou long terme) et d'ordre pratique (comment se passe le traitement et sa surveillance, durée). Il est important d'évaluer la demande d'information du patient et de sa famille et de s'assurer de leur compréhension ainsi que d'explorer le ressenti de l'enfant et sa famille. Les préoccupations de l'enfant d'une part, de sa famille d'autre part, et des soignants ne sont pas toujours les mêmes. Un programme d'éducation thérapeutique autorisé par l'ARS doit être proposé pour clarifier à la fois les aspects pratiques du traitement, et explorer le vécu de la petite taille et du traitement.

### **Bilan pré-thérapeutique**

Le bilan pré-thérapeutique se confond en général avec le bilan diagnostique. Les éléments indispensables si le bilan diagnostique date de plus de quelques mois sont :

- Examen clinique complet avec mesure de la pression artérielle et si possible du tour de taille.
- Dosage d'IGF-I si possible dans le laboratoire qui permettra d'assurer le suivi sous traitement.
- Des dosages permettant de connaître l'état des autres sécrétions hypophysaires, en particulier axe corticotrope et thyroïdienne ainsi que le statut métabolique (glycémie à jeun, HbA1c)

### **Modalités pratiques du traitement chez l'enfant**

#### Principes de la substitution hormonale par la somatropine (hormone de croissance)

Le traitement par hormone de croissance s'administre habituellement en injection sous-cutanée quotidienne. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance est pulsatile, avec un pic prépondérant après le début du sommeil profond. La pratique usuelle est d'injecter l'hormone de croissance en fin de journée, avec une fréquence d'injection quotidienne.

## Dose, modalités des injections

Dans le GHD, la dose recommandée dans les AMM des différentes spécialités disponibles est de 25 à 35 µg/kg/jour. On peut recommander une dose initiale dans la fourchette basse des doses recommandées (25 µg/kg/jour) avec un ajustement en fonction de la réponse clinique et de l'IGF-I (sensibilité individuelle très variable). Différentes spécialités sont disponibles. Elles n'ont en général pas été comparées et sont considérées comme équivalentes. Seuls les biosimilaires ont été comparés au médicament de référence dans la phase de développement du produit, conformément à la réglementation. Un dispositif sans aiguille disponible précédemment a été rappelé par l'ANSM en date du 26 février 2021 et n'a pas été réintroduit à la date de la rédaction de ce document.

## Situations particulières

- Nouveau-né et nourrisson ; l'indication de l'hormone de croissance est urgente chez le nouveau-né pour traiter les hypoglycémies secondaires au GHD et à un moindre degré chez le nourrisson. Il faudra être vigilant quant aux modalités pratiques de l'administration de très petites doses (0,1 à 0,2 mg par jour). Il peut être utile de réaliser 2 injections par jour (avis expert)
- Obésité : les situations d'obésité exposent à un risque de surdosage en utilisant le calcul de la posologie en fonction du poids réel ou de la surface corporelle. Un calcul de dose en fonction du poids idéal pour la taille ou pour la taille +2 SDS est conseillé mais n'a pas été validé. Pour les obésités syndromiques incluant un GHD (ex : syndrome de Prader-Willi), nous renvoyons aux PNDS spécifiques.
- Puberté : la sécrétion d'hormone de croissance augmente de façon physiologique lors de la puberté et une augmentation de la dose (en µg/kg) a pu être discutée. Néanmoins, le suivi de l'IGF-I en SDS pour l'âge, le sexe (voir plus bas) et le stade pubertaire permet d'évaluer l'effet biologique de l'hormone de croissance en fonction du contexte pubertaire et l'augmentation systématique de la dose au moment de la puberté n'est pas recommandée.

## **Traitement par GH chez l'adulte**

Dans le cadre d'un déficit constitutionnel en GH bien démontré dans l'enfance, le déficit en GH reste présent à l'âge adulte sans qu'il soit

habituellement nécessaire de renouveler les explorations dynamiques. Le GHD est généralement suspecté devant des valeurs abaissées d'IGF-I ( $< - 2$  SDS) lors d'une suspension de traitement pendant 1 mois. En cas de taux d'IGF-I dans la norme, la démarche diagnostique sera reconduite (cf chapitre 3.4.1.1.3). Toutefois, la présence de 3 autres déficits antéhypophysaires est considérée comme suffisante pour affirmer le diagnostic avec une forte probabilité sans nécessité d'arrêt de traitement. Le traitement est alors poursuivi avec une réduction progressive de posologie en fonction des mesures d'IGF-I.

Chez des patients adultes de moins de 60 ans, le traitement par GH peut être débuté en l'absence de contre-indications à la dose initiale de 0.2 à 0.4 mg/jour, ou de 0.1 à 0.2 mg/j après 60 ans. Les doses de GH sont ajustées pour maintenir les valeurs d'IGF-I entre la moyenne et la limite supérieure des valeurs de référence pour l'âge et le sexe, et éviter tout effet secondaire lié à un surdosage tel que céphalées, œdèmes, arthralgies ou syndrome du canal carpien. Les doses nécessaires sont en moyenne un peu supérieures chez les femmes ou en cas d'obésité.

### **Déficit thyroïdote**

Le traitement de l'hypothyroïdie centrale repose sur la levothyroxine. En période néonatale, la posologie de Levothyroxine en une prise par jour sera d'emblée à 8-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  (soluté) ou 10-12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  (comprimé) pour une hypothyroïdie profonde ( $\text{T4L} < 5$  pmol/L) ou plus fréquemment 5-7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  si l'hypothyroïdie est moins sévère. Chez l'enfant et l'adolescent, la posologie peut être réduite autour de, respectivement, à 3,0-5,0 et 2,0-2,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ . Chez l'adulte, une posologie autour de 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  est proposée. Comme dans l'hypothyroïdie primaire la posologie est à adapter aux comorbidités, à l'âge et aux résultats des évaluations biologiques. Chez les patients de plus 75 ans avec une T4L à la limite inférieure, l'indication du traitement est discutable et le cas échéant avec une posologie de 1,0-1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ . Certaines situations imposent une majoration posologique notamment la grossesse (dès le premier trimestre de la grossesse), ou les opothérapies par hormone de croissance ou par œstrogènes.

La surveillance ultérieure sera faite essentiellement par le dosage de la T4L avec comme objectif une T4L dans la partie supérieure de la normale. En cas de TSH inadaptée à la T4L (normale ou

modérément élevée) au diagnostic, la diminution de la TSH <1 mU/L peut être aussi définie comme objectif thérapeutique.

## Déficit gonadotrope

La prise en charge et le traitement de ces patients doivent être proposés, mis en place et suivis par des endocrinologues pédiatres ou d'adultes spécialisés au sein d'un centre expert.

En période néonatale, la minipuberté physiologique correspond à une activation postnatale précoce et transitoire de l'axe gonadotrope de 15 jours à 3 mois de vie chez le garçon, un peu plus prolongée chez la fille. Elle pourrait être importante pour la fertilité future des garçons, son rôle reste à déterminer chez la fille .

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) n'est pas diagnostiqué à cette période chez les filles et il n'y a pas d'indication de traitement

Chez le garçon atteint d' HHC, un traitement par androgènes ou par gonadotrophines recombinantes est aujourd'hui proposé pendant cette période pour permettre un accroissement pénien, et favoriser une descente testiculaire ; seul le traitement par gonadotrophines permet une augmentation du volume testiculaire et pourrait faciliter la prise en charge ultérieure de la fertilité. A ce jour, il n'existe pas de consensus quant à la dose et au type d'hormones à utiliser ni sur les modalités d'administration des gonadotrophines.

L'induction de la puberté à un âge physiologique permet l'apparition des caractères sexuels secondaires, le pic de croissance, le développement osseux et musculaire et a un impact social, psychologique et sexuel.

Chez la jeune fille, l'induction de la puberté doit être discutée dès l'âge de 11 ans si l'hypogonadisme est connu, ou vers l'âge de 13 ans en l'absence de signes pubertaires (apparition du bourgeon mammaire). L'utilisation de pilule contraceptive oestroprogestative n'est pas recommandée. Le traitement doit utiliser le 17  $\beta$  -estradiol, œstrogène naturel à préférer à l'éthinyl estradiol ou les dérivés équins. L'induction pubertaire consiste initialement en l'administration seule de faibles doses de 17  $\beta$ -estradiol par voie orale ou transdermique avec une augmentation progressive sur une période de 2 à 3 ans. L'absence de galénique spécifique pour l'induction

pubertaire nécessite la modification de conditionnement à encadrer (découpage de patchs d'oestrogènes, fractionnement de dose de gel ou de comprimés). La posologie sera modulée selon l'évolution du développement mammaire et de la croissance staturale mesurée et prédite en regard de la maturation osseuse. Après cette période d'induction, un traitement par progestatifs sera associé au traitement oestrogénique, le plus souvent pour une durée de 10 jours par mois. Chez la femme adulte, il est recommandé de prescrire un traitement associant oestrogènes et progestérone (traitements combinés, séquentiels ou en continu) en accord avec la patiente. La prise en charge de la fertilité est traitée dans le chapitre grossesse.

Chez les garçons avec un HHC, l'induction pubertaire est indiquée aux alentours de 12-13 ans si l'HHC est préalablement connu, au plus tard 15 ans. Deux options thérapeutiques peuvent être proposées :

- traitement androgénique, le plus souvent de la testostérone (éнанthate de testostérone en France), par voie IM, à doses croissantes : 50 mg/mois ou 25 mg/ 2 semaines lors de l'initiation, avec une augmentation tous les 6 à 12 mois sur 3 ans jusqu'à une dose adulte (250 mg/mois).
- traitement par gonadotrophines ou pompe GnRH (moins fréquemment utilisée en France). Ce traitement permet une croissance testiculaire, une androgénisation progressive et l'obtention in fine d'une spermatogénèse. De nombreux protocoles de stimulation sont aujourd'hui utilisés, notamment un « priming testiculaire » initial de 2 à 4 mois de FSH seule avant de débiter le traitement par hCG ou pompe GnRH.

Un suivi régulier tous les 3 à 6 mois est nécessaire pendant cette phase, avec une surveillance clinique (taille, poids, tension artérielle, Tanner), radiologique (suivi de la maturation osseuse) et biologique (testostéronémie, inhibine B si gonadotrophines).

Chez l'homme adulte avec HHC, le traitement d'entretien par androgènes est un traitement à vie en dehors de toute contre-indication (urologique ou cardiologique notamment). Il s'agit de testostérone, sous différentes formes. En France, sont aujourd'hui disponibles,

- en IM : éнанthate, à des doses et fréquences variables, undécanoate, injections plus espacées (10-14 semaines),
- par voie orale : undécanoate (non remboursé, prescription initiale réservée aux spécialistes),
- par voie transdermique : testostérone gel.

La spermatogénèse est le plus souvent insuffisante spontanément, les troubles de la fertilité sont pris en charge en parallèle d'une évaluation de la fertilité de la partenaire et si besoin d'un conseil génétique. L'évaluation préalable de la spermatogénèse spontanée par un spermogramme doit être proposée.

Le traitement de stimulation de la spermatogénèse repose le plus souvent sur un traitement par gonadotrophines en auto injections sous-cutanées voire par pompe GnRH. Deux types de préparations de FSH peuvent être utilisées : 1/les gonadotrophines urinaires hautement purifiées (hMG, contenant FSH + hCG) et la FSH recombinante (rFSH). Différents protocoles peuvent être proposés, avec une dose qui sera ajustée selon un objectif de valeurs physiologiques de FSH sérique. 2/L'hCG recombinante (rhCG, Choriogonadotropine alfa) sans AMM chez l'homme mais pouvant être prescrite sous forme d'une RTU depuis mars 2021, par les praticiens spécialisés pour la stimulation de la spermatogénèse ([ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)). La rhCG correspond à la même molécule que l'hCG extractive (ehCG), aujourd'hui non disponible en France. Différents protocoles d'administration de la rhCG sont utilisés dans un objectif de normalisation des taux de testostérone circulante. Ces protocoles permettent l'obtention de spermatozoïdes dans l'éjaculat dans 75% des cas, moyennant 3 à 19 mois de traitement. Une surveillance clinique régulière est nécessaire (volume testiculaire notamment) ainsi qu'une surveillance des paramètres biologiques (LH, FSH, testostérone totale et biodisponible, inhibine B) et spermatiques. Le traitement de stimulation de la spermatogénèse est en général poursuivi jusqu'au 2e trimestre de la grossesse. Une fois qu'une spermatogénèse est obtenue, une cryoconservation de sperme dans un CECOS doit être proposée, avant la reprise d'une androgénothérapie substitutive.

## Déficit corticotrope

La substitution glucocorticoïde a pour buts i) de corriger l'insuffisance de sécrétion de cortisol, ii) d'assurer une qualité de vie optimale aux patients atteints d'IC, iii) d'éviter un surdosage chronique pouvant générer un excès de morbi-mortalité et iv) de prévenir la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë qui peut résulter d'un sous dosage de la substitution glucocorticoïde ou d'un trouble de l'observance.

Chez l'enfant et l'adulte, l'hydrocortisone est utilisée comme traitement de 1ère ligne de l'insuffisance corticotrope. Le traitement est à vie pour tous les déficits corticotropes constitutionnels.

Les glucocorticoïdes de longue durée d'action de première génération (prednisolone, dexaméthasone) ne doivent être utilisés qu'après avis d'expert en cas d'efficacité insuffisante de l'hydrocortisone liée à sa pharmacocinétique d'action brève. Les glucocorticoïdes à libération prolongée de 2ème génération ne sont pas remboursés en France et par conséquent non recommandés pour la substitution glucocorticoïde.

Chez l'enfant, une dose d'hydrocortisone de 8-10 mg/m<sup>2</sup>/j est recommandée avec les doses rapportées à la surface corporelle plus élevées pour les plus jeunes enfants. Une répartition en 2 ou mieux 3 prises est recommandée mais par les galéniques disponibles actuellement en France (comprimés de 10 mg sécables en 2 ou grossièrement en 4) elle peut alors être plus aléatoire. Il peut être préférable une administration de ¼ de comprimé soit 2.5 mg 2 fois par jour chez les moins de 6 ans (surface 0.7 m<sup>2</sup>), avec par la suite une augmentation progressive de la dose journalière par paliers de 2.5 mg. Dans certains centres, il est utilisé une préparation hospitalière de suspension buvable d'hydrocortisone à 1 mg/ml, permettant une administration fractionnée en 3 prises et adaptée à la surface corporelle.

Chez l'adulte, une dose de 10-20 mg/j est recommandée avec une répartition de la dose journalière en 2 ou 3 prises, la dose la plus élevée étant donnée le matin.

## **Diabète insipide**

Le diabète insipide central est souvent assez bien toléré si les apports hydriques sont suffisants, libre d'accès et la sensation de soif conservée. Dans le cas inverse, ou s'il existe des troubles de vigilance ou de perception de la soif, survient un risque majeur et rapide de déshydratation voire de collapsus.

Le traitement repose sur la desmopressine dont la durée d'action est de 8 heures. Il est disponible sous les noms commerciaux de Minirin® en solution injectable (IV, IM, SC) de 4 µg/ml, en spray nasal dosé à 2.5 ou 10 µg/ dose, ou Minirinmelt® lyophilisat oral à

administration perlinguale dosé à 60, 120 ou 240 µg. Le Minirinmelt® lyophilisat oral est le plus souvent utilisé.

Chez l'adulte, les doses usuelles sont de 1 à 2 µg 1 à 2 fois par jour pour le Minirin injectable, de 5 à 20 µg 2 à 3 fois par jour pour la voie endonasale (spray ou rhinile), de 60 à 120 µg 2 à 3 fois par jour pour le lyophilisat (à laisser fondre sous la langue et non à avaler). Le risque d'hyponatrémie semble moindre avec les formes sublinguales qu'intranasales. Ce traitement est habituellement débuté à la plus petite posologie, 60 µg 2 fois par jour, augmentée progressivement le soir jusqu'à disparition des mictions nocturnes.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, peu d'études sont disponibles. Les nouveau-nés et nourrissons atteints de diabète insipide sont plus à risque d'hyponatrémie sous traitement par desmopressine du fait de leur alimentation exclusivement sous forme liquide et de leur faible capacité de concentration urinaire. L'indication du traitement doit être discutée en centre spécialisé. Le traitement est habituellement débuté à la plus petite posologie (1 à 2 µg /kg/jour) chez l'enfant. La posologie est augmentée progressivement en fonction de la diurèse et de la natrémie jusqu'à stabilisation de la natrémie. La forme lyophilisée est soit coupée en demi, quart voire huitième ou diluée dans un très faible volume d'eau pour les nouveaux nés pour obtenir la posologie souhaitée et administrée per os. Cette administration doit être réalisée sous stricte surveillance de la diurèse, du poids et de la natrémie, avec équilibration des éventuels autres déficits hypophysaires.

#### L'adipsie hypernatrémique hypothalamique :

Le risque d'intoxication à l'eau ou de déshydratation est bien supérieur, par absence de régulation spontanée de la prise de boissons selon la soif. Il n'existe pas de consensus thérapeutique. Il peut être proposé une dose fixe de DDAVP deux fois par jour (pour l'adulte, de 100 à 250 gammas par prise) pour viser une diurèse normale de 1,5 l à 2l /jour chez l'adulte. La prise de boisson est alors définie pour permettre une eunatrémie avec cette diurèse. En situation d'équilibre, le poids de référence servira à moduler le volume de boisson à prendre au cours de la journée. Cet exercice est délicat car il doit aussi s'adapter aux situations particulières modifiant les besoins hydriques (infections, chaleur, vomissement, variation pondérale indépendante de la balance hydrique...) et aux comorbidités du patient. Une éducation thérapeutique spécifique sera nécessaire et un traitement complémentaire par chorpropramide peut

être discuté. Un traitement anticoagulant sera instauré en cas d'immobilisation prolongée du fait du risque thrombotique.

Chez le nourrisson, il est essentiel d'assurer une hydratation suffisante avec surveillance attentive de l'évolution pondérale. L'indication du traitement par DDAVP à faible dose doit être discutée en centre spécialisé, compte tenu du risque important d'épisodes hyponatrémiques.

## **Déficit en prolactine**

Il n'y a pas de traitement du déficit en prolactine.

### **► En situations d'urgence**

## **Insuffisance surrénale aiguë**

En situation de décompensation surrénale aiguë, le traitement doit être entrepris dès que le diagnostic est suspecté, sans attendre les résultats du bilan biologique. Les patients connus pour un déficit en ACTH doivent être porteurs d'une carte d'urgence pour aider à la prise en charge rapide et adaptée.

Le traitement d'urgence consiste en l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) par voie parentérale (IV, IM ou SC) et en un remplissage.

Chez l'enfant la posologie d'HSHC est de 1-2 mg/kg/6-8h et le volume d'hydratation conseillé est de 150 – 180 ml/kg/j chez le nouveau-né, et 2.5 à 3 L/m<sup>2</sup>/j chez l'enfant. La perfusion est basée sur un soluté glucidique à 5% ou 10% en cas d'hypoglycémie enrichi en NaCl (10-15 mEq/kg/j, maximum 408mEq = 24g/j). Le traitement sera adapté aux paramètres cliniques (pression artérielle, fréquence clinique, glycémie, diurèse, poids, état de conscience) et biologiques surveillés de façon rapprochée, la natrémie ne devant pas se corriger plus rapidement que 1 mEq/kg/h.

Chez l'adulte, l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg par voie intra-musculaire ou intra-veineuse immédiatement sera suivie d'une perfusion intra-veineuse continue de 100 mg/24h jusqu'à la disparition des symptômes. Le remplissage par 1 litre de soluté salé isotonique dans la 1<sup>ère</sup> heure sera suivi par une hydratation

parentérale par soluté salé isotonique (avec G10% en cas d'hypoglycémie) et adapté selon les critères cliniques et biologiques.

Après la phase aiguë et la reprise de l'alimentation, le traitement par HSHC sera relayé par l'hydrocortisone à dose double ou triple de la posologie habituelle selon une répartition en 3 prises journalières et diminution progressive à la posologie habituelle en quelques jours.

#### En cas d'intervention chirurgicale ou de maladie aiguë nécessitant l'administration d'hydrocortisone par voie parentérale :

Chez l'enfant, en cas de chirurgie majeure, il est recommandé d'utiliser le même protocole qu'en cas d'insuffisance surrénale aiguë jusqu'à reprise de l'alimentation, puis de tripler les doses orales réparties en 3 prises quotidiennes avant de diminuer progressivement les doses sur quelques jours jusqu'à la dose habituelle. En cas de chirurgie mineure avec anesthésie légère, ou d'examens nécessitant un jeûne, ou de maladie aiguë empêchant la prise d'hydrocortisone per os, il est proposé d'administrer l'hydrocortisone IV à 1 mg/kg/6h ou IM toutes les 6-8h jusqu'à reprise de l'alimentation sans dépasser 25 mg / 6h. Les doses d'hydrocortisone per os seront ensuite triplées et réparties en 3 doses quotidiennes pendant quelques jours.

Chez l'adulte, il est proposé une injection IM ou IV de 100 mg d'hydrocortisone le jour de la chirurgie, suivi en cas d'intervention majeure d'une perfusion d'hydrocortisone 100 mg/24h ou 25 mg IM ou IV toutes les 6h, jusqu'à reprise de l'alimentation, puis doses triplées (au moins 60 mg/j) en 3 prises quotidiennes avec réduction progressive sur quelques jours.

#### Prévention de l'insuffisance surrénale aiguë :

La prévention de l'insuffisance surrénale aiguë est basée sur le doublement ou triplement des doses journalières d'hydrocortisone orale par le patient/ou les parents en cas de maladie aiguë intercurrente, d'infection, de stress traumatique ou psychologique, d'exercice physique intense. Chez l'enfant, une dose de 30 mg/m<sup>2</sup>/j sera répartie en 3 à 4 prises par jour. Chez l'adulte, une dose de 60 mg d'hydrocortisone sera répartie en 3 à 4 prises au cours du nyctémère. En l'absence d'amélioration clinique ou devant la persistance de vomissements empêchant l'absorption de l'hydrocortisone orale, une injection IM ou SC d'HSHC sera réalisée en pré-hospitalier par une infirmière, un médecin de proximité, le patient lui-même ou son entourage. Les doses proposées sont de

100 mg pour les adultes (ou 50 mg à renouveler au bout de 15 minutes si besoin), de 1-2 mg/kg simplifiées sur les cartes d'urgence à raison de 25 mg pour les enfants de moins d'1 an, 50 mg entre 1 et 6 ans, et 50 mg à renouveler au bout de 15 minutes si besoin à partir de 6 ans.

La prévention de la décompensation comporte également une éducation thérapeutique du patient et/ou de ses parents qui aura pour objectifs : i) de connaître les situations à risque de décompensation, ii) de connaître les protocoles d'adaptation de la substitution glucocorticoïde dans les situations de stress médico-chirurgical (maladie, accident, chaleur, exercice physique intense, voyages), iii) d'évaluer régulièrement les connaissances du patient, de l'enfant/des parents et l'observance du traitement iv) de porter une carte d'insuffisant surrénalien, v) de savoir dans quelles circonstances et comment réaliser une injection SC ou IM d'hydrocortisone en situation de décompensation., vi) de réaliser le PAI scolaire pour les enfants.

## **Diabète insipide**

Deux situations d'urgence peuvent exister : intoxication par l'eau ou deshydratation.

Les signes d'intoxication par l'eau (céphalées, nausées, prise de poids, confusion, convulsions) doivent être connus du patient ou des parents. Ils témoignent d'un surdosage thérapeutique en DDAVP par rapport à la prise de boissons excessives ou d'interférences médicamenteuses. Leur survenue doit conduire à arrêter le traitement par DDAVP jusqu'à réapparition de la polyurie. Le maintien du traitement avec administration de sérum salé hypertonique est une alternative discutable, peut-être moins délétère sur le plan de la morbi-mortalité. A noter que ces épisodes d'hyponatrémie peuvent être déclenchés ou entretenus par une maladie intercurrente (gastroenterite, hyperthermie) mais aussi et surtout par une perfusion inappropriée. L'administration de psychotropes peut être un facteur aggravant.

### **4.3.2 Prise en charge psychologique et sur le plan de la qualité de vie**

L'influence de la taille sur la qualité de vie reste controversée et dépasse le cadre du déficit en hormone de croissance. Les études s'intéressant à ce lien, tant avant traitement qu'après traitement par hormone de croissance, sont très hétérogènes et présentent des faiblesses méthodologiques, ne permettant pas de tirer des conclusions fiables. Les patients atteints de déficits hypophysaires congénitaux peuvent cependant avoir un retentissement psychologique important, que ce soit en raison des répercussions directes des déficits hypophysaires ou de leur traitement (excès ou insuffisance de traitement, traitement lourd, astreignant), de leurs conséquences (notamment sur la croissance ou la puberté), de l'étiologie sous-jacente (génétique notamment) ou d'atteintes extra-hypophysaires associées (formes syndromiques). Par conséquent un soutien psychologique est souvent nécessaire et trouvera sa pertinence en fonction des patients à différentes étapes de la prise en charge : lors de l'annonce, au moment de la mise en place des traitements ou au cours du suivi, en cas de déséquilibre hormonal, ainsi que dans les cas d'apparition de nouveau déficit hypophysaire. L'intervention de la psychologue hospitalière, ou d'une psychologue de ville est en général suffisante, le recours à un psychiatre rarement requis.

L'impact sur la qualité de vie est variable. Il est fonction de la sévérité des comorbidités et/ou malformations associées. Néanmoins, le fait de vivre avec une maladie chronique limitant les activités et l'intégration sociale peut parfois conduire à un isolement progressif et entraîner dans la durée une usure pour le patient comme pour son entourage (dépression, faible estime de soi).

Dans les situations où le diagnostic est porté dès l'enfance, une attention particulière doit être portée au vécu psychologique de l'entourage (parents, fratrie...) qui accompagne l'enfant et veiller à bien différencier le vécu de l'enfant de celui des parents.

## **4.4 Soutien à l'insertion scolaire et professionnelle**

Le niveau scolaire des patients atteints de déficits hypophysaires congénitaux multiples est assez mal documenté et variable. Les patients atteints de déficits thyroïdiens semblent avoir un quotient intellectuel normal mais qui peut être parfois plus bas chez les

patients avec des déficits multiples et/ou dans les formes syndromiques. En pratique, en fonction de l'évaluation neuro-psychologique, le jeune patient peut être accompagné un(e) accompagnante d'élève en situation de handicap (AESH) au cours de leur scolarité. La demande est faite grâce à la constitution d'un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) et nécessite un certificat médical rempli par le médecin traitant ou le médecin spécialiste appuyé par les tests réalisés par un(e) neuro-psychologue ou psychologue scolaire. Afin d'aider les patients à expliciter leurs difficultés du quotidien auprès de ces organismes, un document (auto-questionnaire que le patient remplira lui-même) a été développé grâce à la filière FIRENDO, décrivant les situations de la vie quotidienne et les éventuelles difficultés rencontrées dans les domaines physique, cognitif, émotionnel, relationnel et professionnel. Ce document est disponible en ligne sur le site firendo.fr : <http://www.firendo.fr/filiere-firendo/espace-telechargement/outils-pratiques/fal/document/detail/medico-social/>.

Tout patient ou professionnel accompagnant un patient dans ses démarches peut le télécharger et l'utiliser en pièce jointe au dossier de demande d'aide ou de reconnaissance de la pathologie.

Les patients porteurs de déficits hypophysaires congénitaux peuvent avoir des répercussions cognitives de leur pathologie, probablement multifactorielles (déficits profonds précoces, hypoglycémies néonatales...) à l'origine de difficulté d'insertion sociale, voire d'un isolement social. Il peut être constaté, aussi, un absentéisme professionnel (et scolaire) parfois important (nécessité par le suivi à l'hôpital, consultations, examens...). En pratique, un arrêt de travail est souvent nécessaire lors de la prise en charge initiale dans les rares cas où le diagnostic est fait à l'âge adulte. Un reclassement professionnel ou une mise en *invalidité* peuvent parfois être indispensables. L'intervention de l'assistante sociale hospitalière ou de secteur du patient voire du médecin du travail peuvent être nécessaire, chez ces patients dont l'autonomie semble limitée et vivant souvent chez leurs parents à l'âge adulte. Au besoin, le patient pourra être dirigé vers les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH).

## 4.5 Education thérapeutique du patient

L'objectif de l'éducation thérapeutique (ETP) est d'apporter aux enfants et à leurs parents et aidants (grand-parents, fratrie, assistante maternelle) et aux adultes atteints d'hypopituitarisme, les connaissances et la maîtrise des gestes techniques nécessaires à la prise en charge adaptée de leur maladie. L'ETP doit aider à la bonne compréhension de l'affection, l'observance du traitement, la gestion sécurisée des situations d'urgence, et améliorer la qualité de vie de l'enfant ou de l'adulte malade et de sa famille

Les informations qui devront être transmises au cours du programme d'ETP pour les CPHD concernent les mêmes domaines chez l'enfant et chez l'adulte :

- renforcer les compétences d'auto-soin : améliorer la connaissance de la maladie : physiopathologie, informations sur les complications possibles, améliorer la connaissance et l'observance du traitement, améliorer la connaissance des situations à risque de décompensation - insuffisance surrénalienne et diabète insipide- et des conduites à tenir en urgence.
- Renforcer les compétences psychosociales : renforcer l'estime de soi, améliorer le vécu de la maladie, mobiliser des capacités d'adaptation pour faire face aux situations particulières et aux situations d'urgence, mobiliser des capacités d'adaptation pour une bonne intégration sociale (école, loisirs, amis travail), utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins (médecin traitant, urgences, hôpital).

L'utilisation de programmes d'ETP est recommandée, visant à éviter ou traiter précocement l'insuffisance surrénale aiguë ou un déséquilibre de diabète insipide et à éviter les écueils du sous-dosage et du surdosage thérapeutique.

- L'éducation des patients et de l'entourage proche, (parents en pédiatrie, conjoint(e) ou personne référente pour les adultes) est recommandée, avec réévaluation régulière des acquis et des compétences d'autosoins : par exemple si déficit corticotrope, doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone en cas de maladie, intervention (risque d'hypoglycémies et dégradation clinique rapide), formation à l'injection IM d'hydrocortisone ; pour le diabète insipide, veiller à une

- accessibilité de prise de boisson et alerter sur la surveillance de la diurèse en cas de troubles de conscience.
- les modalités de prise des traitements pour les nourrissons seront expliquées aux parents: jamais dans un biberon (directement sur la langue ou dans une cuillère, ou à la seringue en cas de solution buvable)

Les consultations permettront de :

- remettre et d'expliquer aux parents et à l'enfant la carte d'urgence
- d'inscrire le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë dans le carnet de santé de l'enfant
- d'utiliser des outils adaptés à l'âge et à la compréhension
- de remplir un projet d'accueil individualisé (PAI) (pour la crèche, école...)
- de réévaluer régulièrement les connaissances et en particulier l'apprentissage à l'autonomisation avant la période de transition
- de préconiser pour les adultes d'être porteur de la (ou des) carte(s) d'urgence et d'informer son entourage des pathologies à risque de décompensation aiguë pour faciliter la prise en charge

## **4.6 Recours aux associations de patients**

Tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients impliquées dans ces pathologies :

- Association Grandir
- Association Française du diabète insipide
- Association Surrénales

Ces associations, en rassemblant les patients atteints de déficit hypophysaire, contribuent à une meilleure connaissance et donc une meilleure prise en charge globale de la maladie. Dans le domaine des maladies rares, elles permettent de créer des liens entre les patients afin de rompre l'isolement, de mettre en commun expériences et informations, et de favoriser l'acceptation de la maladie. Elles peuvent contribuer à l'amélioration du parcours de santé du patient en s'appuyant sur les réseaux de prise en charge reconnus.

Elles les accompagnent lors de l'annonce du diagnostic et portent la voix des malades auprès des pouvoirs publics, notamment pour la mise à disposition des traitements vitaux.

Elles favorisent la coopération entre les patients et les soignants.

Elles communiquent auprès des malades sur l'existence des centres de référence et de compétence et les encouragent à participer aux ateliers d'ETP.

Elles sensibilisent les familles à l'importance de la continuité du suivi annuel dans un centre expert en participant avec les pédiatres et les endocrinologues aux groupes de travail de la filière Firendo ([www.firendo.fr](http://www.firendo.fr))

Les coordonnées des associations de patients concernées par ces pathologies doivent être communiquées au patient dès la mise en place de sa prise en charge.

**Association Grandir** (association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance)

Créée en 1979, reconnue d'utilité publique en 1993, agréée comme association pour la représentation des usagers du système de santé, l'association GRANDIR informe, aide et conseille les parents d'enfants ayant des problèmes de croissance mais également toute personne souffrant d'une maladie rare de la croissance et/ou traitée par hormone de croissance et tout particulièrement les enfants et les adultes atteints de déficits hypophysaires.

Site web : [www.grandir.asso.fr](http://www.grandir.asso.fr)

Mail de l'association : [president@grandir.asso.fr](mailto:president@grandir.asso.fr)

**Association Française du Diabète Insipide**

Créée en 2005, l'association française du diabète insipide (AFDI) regroupe les personnes concernées par le diabète insipide ainsi que leur famille. Elle a pour objectif d'accompagner, de rassembler et mettre en relation les personnes francophones confrontées au Diabète Insipide.

Site web : [www.diabete-insipide.fr](http://www.diabete-insipide.fr)

Mail de l'association : [contact@diabete-insipide.fr](mailto:contact@diabete-insipide.fr)

**Association Surrénales**

Créée en 1996, reconnue d'intérêt général en 2006, l'association "SURRENALES" a pour but de regrouper des informations sur les affections des glandes surrénales, d'informer les personnes qui en souffrent, de les écouter et de les aider afin de rompre leur isolement.

Elle vise également à mieux faire connaître les maladies des surrénales et à soutenir la recherche dans ce domaine.

Site web : [www.surrenales.com](http://www.surrenales.com)

Mail de l'association: [contact@surrenales.com](mailto:contact@surrenales.com)

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

- Mettre en place la prise en charge thérapeutique pour le(s) déficit(s) hypophysaire(s)
- Donner les principales compétences éducatives à acquérir par le patient et les aidants si besoin, adaptées à l'âge de l'enfant si diagnostic prépubertaire.
- Présenter les modalités de suivi de la maladie
- Surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance des traitements.
- Evaluer régulièrement les connaissances sur l'insuffisance hypophysaire du patient et de sa famille proche
- Guider la prise en charge lors de la période de transition et des périodes particulières de la vie (grossesse, sujet âgé)
- Informer sur les outils de prise en charge du retentissement psychologique, socioprofessionnel et familial de la maladie reconnaissance d'un éventuel handicap, poursuivre la demande d'ALD.
- Informer médecin traitant et autres spécialistes si nécessaire (suivi multidisciplinaire).
- Procurer les coordonnées des associations de patients

## **5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Le médecin coordinateur sera le pédiatre endocrinologue à l'âge pédiatrique puis l'endocrinologue en cas de pathologie hypophysaire pure ou prepondérante par rapport aux autres comorbidités.

Les différents professionnels impliqués dans le suivi ont déjà été listés dans les parties concernant l'évaluation initiale et la prise en charge thérapeutique.

## **5.3 Rythme et contenu des consultations**

Le suivi en consultation d'endocrinologie doit être régulier, au rythme d'une consultation tous les 1 à 3 mois chez le nourrisson, tous les 3 à 6 mois chez l'enfant, et tous les 6 mois à 1 an chez l'adulte.

Le médecin évaluera par l'interrogatoire, l'examen clinique (taille, poids, IMC, pression artérielle, stade pubertaire, examen somatique), et les examens paracliniques la bonne substitution de tous les axes. La croissance et le développement pubertaire des enfants seront particulièrement surveillés. Les complications et comorbidités seront recherchées. La compréhension de sa maladie et de son traitement ainsi que des conduites à tenir en situation d'urgence doivent être évaluées lors des consultations, avec une démarche d'éducation thérapeutique dès que possible. Ces évaluations comprennent aussi l'évaluation des apprentissages, du mode de vie, relations sociales et état psychologique du patient.

### **5.3.1 Adaptation des supplémentations hormonales**

#### **► Déficit somatotrope**

#### **Surveillance et suivi du traitement chez l'enfant (cf annexes)**

Les FIT précisent la nécessité d'une surveillance pour évaluer cliniquement l'efficacité de l'hormone de croissance et les éventuels effets indésirables (hypertension intracrânienne bénigne, épiphysiolyse en particulier). Une fois par an, en cas d'insuffisance somatotrope isolée, le spécialiste devra réévaluer la pertinence du

traitement. Chez les patients ayant un panhypopituitarisme, l'équilibre des traitements substitutifs associés devra être contrôlé régulièrement.

Dans la pratique, les consultations sont plutôt semestrielles, en dehors du cas du nouveau-né ou du nourrisson ainsi que lors de la première année de traitement où un suivi plus rapproché peut être utile afin de s'assurer de la tolérance, de la compliance et de l'efficacité du traitement. Ces consultations doivent porter sur la mesure des paramètres auxologiques (poids, taille, IMC, tour de taille, PC), la tolérance au traitement, la mesure de pression artérielle, le développement pubertaire et un examen clinique général, intégrant les paramètres psycho-sociaux et le développement de l'enfant.

Les actions métaboliques et hormonales de l'hormone de croissance sont rapides et détectables au bout de quelques heures de traitement. En revanche son effet sur la croissance est lent et l'erreur de mesure de la taille en pratique courante rend la mesure de la croissance peu fiable sur des périodes inférieures à 6 mois, sauf chez le nourrisson.

- Efficacité clinique sur la croissance :

Le principal critère d'efficacité et de surveillance d'un traitement par GH est la mesure de la croissance et l'objectif habituel du traitement est le rattrapage du retard statural lié au déficit. Cette croissance sous traitement (entre une visite V1 et la visite suivante V2) peut s'exprimer de plusieurs façons qui sont parfois source de confusion. La vitesse de croissance en cm/an et l'évolution de la taille en SDS ( $\Delta$ taille en SDS/âge) sont les plus utilisées. Le rattrapage induit par l'hormone de croissance est habituellement maximal pendant les 6 à 12 premiers mois du traitement et diminue ensuite. Plusieurs approches sont possibles pour estimer la croissance attendue sous traitement, la comparer au résultat observé chez un patient donné, afin de détecter les réponses non conformes aux attentes. L'utilisation de modèles de prédiction permet de comparer l'évolution du patient aux résultats attendus en fonction de ses caractéristiques. L'utilisation de normogrammes est plus simple mais donne un intervalle de confiance assez large (par exemple en première année de traitement, 11 cm/an dans un déficit organique chez un garçon de 5 ans et 9 cm/an dans un déficit idiopathique chez un garçon de 12 ans).

Dans ce contexte, on voit que les critères absolus des fiches d'intérêt thérapeutique (comme gain de croissance de plus de 2 cm par an par rapport à avant traitement) ou relatifs (vitesse de croissance  $\geq$  à la moyenne pour l'âge) doivent être interprétés dans le contexte du patient.

D'une façon générale, dans les déficits sévères en hormone de croissance dont le diagnostic est certain, le gain statural est habituellement spectaculaire la première année (souvent  $>1$  SDS) puis diminue ensuite secondairement. Le couloir de croissance se stabilise habituellement sur celui correspondant à l'intervalle de taille cible.

- Efficacité clinique sur les autres paramètres

Chez le nouveau-né et le nourrisson, la correction ou la prévention des hypoglycémies est l'élément majeur. Les autres effets métaboliques (composition corporelle, tour de taille, capacité physique) sont des effets importants à évaluer dans les déficits sévères.

- Surveillance biologique

Le principal paramètre biologique utilisé pour suivre l'efficacité des traitements par l'hormone de croissance est le dosage de l'IGF-I (cf chapitre 3.4.1.1.2). En pratique, on peut recommander sa mesure tous les 3 ou 6 mois après le début du traitement puis tous les 6 à 12 mois. Du fait de la variabilité des résultats de dosages d'un laboratoire à l'autre, il est recommandé de faire réaliser les mesures successives dans le même laboratoire, si possible dans un laboratoire permettant d'exprimer les résultats en SDS pour l'âge, le sexe et le stade pubertaire. La cible habituellement recommandée est une IGF-I de 0 à 2 SDS, en évitant des valeurs  $<-2$  SDS ou  $> +2$  SDS, signe habituellement de mauvaise compliance au traitement ou de surdosage, respectivement. Une variation de dose de 20% fait varier l'IGF-I environ d'une SDS.

Les autres paramètres biologiques utiles à la surveillance et au suivi des traitements par hormone de croissance comportent :

- La recherche d'autres déficits hypophysaires avec mesure annuelle de la cortisolémie du matin, de la T4I ainsi que surveillance de l'évolution pubertaire : un déficit thyroïdienne peut être dévoilé lors de l'instauration du traitement par hormone de croissance

par son impact sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes alors que le bilan initial semblait normal, la T4 devra être contrôlée 6 à 8 semaines après l'introduction du traitement

❖ Le suivi de la tolérance métabolique :  
Dosage annuel de la glycémie et de l'HbA1c.

- Analyse de l'âge osseux

L'analyse itérative de l'âge osseux a un intérêt limité, en particulier quand l'évolution de la croissance et de la puberté paraît satisfaisante. En revanche, l'analyse de l'âge osseux peut être utile à proximité de la fin de la croissance par son incidence sur les critères d'arrêt du traitement. Dans tous les cas, elle doit être faite par un médecin (radiologue ou clinicien) ayant une pratique régulière du fait des fluctuations importantes de la lecture.

### **Durée et critères d'arrêt du traitement chez l'enfant**

La fin de la croissance staturale est marquée par la fin de la croissance des os longs (reflétée par l'âge osseux) puis celle du tronc avec une augmentation du rapport taille assise sur taille totale entre 13 et 16 ans chez la fille et entre 14 et 19 ans chez le garçon. On considère que l'hormone de croissance n'a pas d'impact sur la dernière phase de la croissance du tronc.

Quand un traitement par hormone de croissance est initié dans l'enfance pour un GHD congénital il est habituellement envisagé jusqu'à la fin de la croissance rapide. Son arrêt doit être rapidement suivi de l'évaluation de la persistance ou non du déficit à la phase de transition et de la discussion de l'indication du traitement d'un déficit persistant de l'adulte.

Les fiches d'intérêt thérapeutiques précisent les critères d'arrêt du traitement :

« a/ en cas d'inefficacité du traitement : vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge, après la première année de traitement,

b/ ou à la soudure des épiphyses, constatée sur les radiographies,

c/ en cas d'apparition d'un processus tumoral. ».

Elle ne prend pas en compte l'étiologie du déficit ni l'indication adulte de traitement par GH

### a/ Conduite à tenir en cas de réponse thérapeutique «insuffisante »

Le premier critère de la fiche d'intérêt thérapeutique sur l'arrêt du traitement en cas de vitesse croissance  $<3$  cm/an nécessite une approche systématique avant d'être considérée comme insuffisante :

- Analyse de la réponse au traitement en s'appuyant sur les différents critères déjà discutés (en général,  $\Delta$ taille SDS  $\leq 0.3$  SDS/an, vitesse de croissance  $\leq 0$  SDS, vitesse de croissance annuelle ou annualisée (mesurée sur 6 mois par exemple).
- Surtout questionnement de la compliance au traitement et analyse des dosages d'IGF-I, en sachant que des injections faites dans les jours qui précèdent le dosage peuvent être trompeuses.
- Recherche d'une pathologie associée, en particulier hypothyroïdie (centrale ou périphérique),
- Réévaluation d'autres causes possiblement omises de retard statural, en particulier maladie cœliaque, maladie inflammatoire digestive ou hypercorticisme qui peuvent parfois avoir été méconnues lors du diagnostic initial,
- Interactions médicamenteuses associés (corticoïdes) ou malnutrition,
- De façon exceptionnelle, dans les délétions du gène de l'hormone de croissance, apparition d'anticorps neutralisants l'hormone de croissance.

Dans ces situations, les centres de référence maladies rares organisent à intervalles réguliers des réunions pluridisciplinaires qui permettent de partager ces situations difficiles et de les prendre en charge de façon optimale.

### b/ Évaluation de l'âge osseux

La soudure complète des épiphyses correspond à un âge osseux de 16-17 ans chez la fille et 17-18 ans chez le garçon, mais il est habituel de considérer comme critère d'arrêt du traitement un âge osseux de 14-15 ans chez la fille et 16-17 ans chez le garçon.

### **Effet du traitement par l'hormone de croissance chez l'enfant sur la taille adulte**

Il y a peu d'essais contrôlés comparant la taille adulte de patients traités et non traités. Les études disponibles posent des problèmes méthodologiques pour évaluer l'effet du traitement. Le gain apparent de taille entre le début et la fin du traitement (1.9 SDS) n'est pas une mesure fiable de l'effet de l'hormone de croissance sur la taille adulte

car il suppose que l'enfant aurait continué à grandir sur son couloir de croissance en l'absence de traitement. En réalité, cette approche sous-estime le gain induit par le traitement dans les déficits sévères en hormone de croissance mais la surestime dans de nombreuses situations de déficit transitoire et de diagnostic incertain.

## **Tolérance des traitements par l'hormone de croissance chez l'enfant et l'adulte**

### - Diabète et intolérance au glucose

L'augmentation de l'insuline plasmatique sous traitement par l'hormone de croissance a été bien documentée. Les données épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation du risque de diabète de type 1 et de type 2. Néanmoins, il reste habituel de mesurer l'équilibre glycémique par la glycémie et de l'HbA1c avant et sous traitement. En dehors de situations à risque particulier, obésité, acanthosis nigricans, il n'est pas recommandé de réaliser des tests d'hyperglycémie provoquée.

### - Hypertension intracrânienne bénigne

Elle correspond à la rétention hydro sodée induite par la mise en route du traitement et s'observe de façon nette chez environ 1/1000 enfants traités par hormone de croissance. Elle se manifeste par des céphalées, et par un œdème papillaire au fond d'œil. Elle impose l'arrêt du traitement qui peut ensuite être repris à doses très progressivement croissante. Il est important de prévenir les patients et les familles de sa survenue éventuelle afin qu'ils puissent réagir de façon adaptée. Elle est sans doute plus fréquente dans les déficits sévères en hormone de croissance et justifie de démarrer le traitement à doses progressives dans ces situations.

### - Complications orthopédiques

L'hormone de croissance augmente modérément le risque d'épiphysiolyse des têtes fémorales ou d'aggravation de scolioses, ce qui justifie une information et une surveillance clinique orientée.

### - Récurrence tumorale

La question du risque de récurrence tumorale est en principe en dehors du sujet de ce PNDS. Les données récentes ne retrouvent pas d'effet de l'hormone de croissance sur l'apparition de tumeur.

- Morbi- mortalité au long cours

Le traitement substitutif par GH ne crée pas un surrisque de morbi-mortalité au long cours pour les patients traités dans un contexte de déficit constitutionnel.

## **Surveillance du traitement par GH chez l'adulte**

Après initiation du traitement, il est recommandé de surveiller son adaptation clinique et biologique (effets secondaires, IGF-I) après 1-2 mois puis tous les 6 mois. Un élément important à prendre en compte dans le suivi de ces patients sous traitement par GH est celui de la compliance et de l'observance thérapeutique. Ces éléments peuvent être abordés dans le cadre des consultations habituelles ou de programmes d'éducation thérapeutique. Il est important de veiller à la crainte des effets secondaires et la compréhension de l'intérêt du traitement pour favoriser l'observance.

### **► Déficit corticotrope**

Il est recommandé de baser la surveillance de la substitution glucocorticoïde sur la recherche de signes cliniques de surdosage ou de sous-dosage.

Un surdosage chronique en hydrocortisone induit un surpoids, augmente le risque de syndrome métabolique et le risque cardiovasculaire avec une augmentation en particulier des événements cérébrovasculaires, aboutissant à une réduction de l'espérance de vie. Chez l'enfant, un surdosage peut de surcroît ralentir la croissance staturale et le développement pubertaire.

A l'inverse un sous-dosage majore le risque de décompensation surrénale aiguë, et peut induire des symptômes d'insuffisance surrénale (fatigue, anorexie, amaigrissement) pouvant altérer la qualité de vie.

Les marqueurs biologiques, comme le cortisol plasmatique dosé après une prise d'hydrocortisone, ne doivent pas être utilisés en routine, mais pourraient être utiles dans les situations faisant suspecter sur la clinique un défaut d'ajustement de la substitution glucocorticoïde. La posologie d'hydrocortisone est adaptée à la

surface corporelle et les modalités d'administration (répartition au cours du nyctémère) à la symptomatologie.

### ► **Déficit thyroïdienne**

Chez l'enfant une surveillance initialement mensuelle est nécessaire jusqu'à l'obtention de l'objectif thérapeutique plasmatique de T4L puis, un contrôle avant chaque consultation ou tout au moins 6 semaines après chaque changement de posologie. Chez l'adulte, une surveillance à 6-8 semaines après le début du traitement et à chaque changement de posologie est suffisante. Les premières surveillances peuvent comporter le dosage de la T4L et de la TSH (pour s'assurer de sa freination) et par suite seule la surveillance de la T4L est suffisante. La surveillance doit être adaptée à la croissance staturo-pondérale chez l'enfant, et une surveillance annuelle suffit chez l'adulte. En cas d'introduction ou l'arrêt d'un traitement par hormone de croissance ou par œstrogènes, une surveillance doit être effectuée. En cas de signes de thyrotoxicose et si la T4L est dans les normes hautes ou légèrement élevée, un dosage de la T3L élevée peut permettre de confirmer l'excès de la supplémentation en levothyroxine.

#### **5.3.1.1 Déficit gonadotrope**

Pour les filles, une consultation tous les 6 mois évaluera taille, poids, stade de Tanner, pression artérielle.

Pour les garçons, un suivi régulier tous les 6 mois est nécessaire pendant l'induction pubertaire, avec une surveillance clinique, de la croissance ainsi qu'une évaluation biologique notamment de la testostéronémie et de la NFS (risque de polyglobulie).

Pendant le traitement d'entretien de l'homme adulte, une surveillance régulière clinique et biologique est indispensable (notamment testostéronémie, NFS et PSA chez les hommes de plus de 55 ans), ainsi qu'une surveillance de la densitométrie osseuse.

### ► **Diabète insipide**

L'objectif est d'obtenir une diurèse normale en volume et fréquence, avec au moins une miction suffisante entre 2 prises. En absence de

diurèse entre 2 prises, le patient doit décaler voire annuler la prise de DDAVP.

En parallèle, le patient doit avoir un accès libre à l'eau (en l'absence de syndrome hypothalamique), protégeant ainsi du risque de déshydratation en cas de sous dosage en Minirin si la sensation de soif est conservée.

L'élément de surveillance principal est la diurèse, le suivi pondéral, reflet rapide de l'état d'hydratation. Un ionogramme sanguin doit être réalisé au minimum tous les 6 mois, associé si nécessaire, à un ionogramme urinaire avant les prises de DDAVP.

### 5.3.2 Surveillance des autres axes

Dans les hypopituitarismes congénitaux, les déficits peuvent être présents d'emblée au diagnostic ou apparaître secondairement. L'évaluation clinique et biologique des autres axes, en particulier de l'axe corticotrope, doit donc être régulière lors du suivi. Ce dépistage des autres déficits doit être adapté à l'anomalie génétique si celle-ci est identifiée.

### 5.3.3 Surveillance des comorbidités

- **Les troubles neuro-développementaux**
  - Scolarisation en milieu ordinaire le plus souvent et si nécessaire avec l'aide d'un(e) AESH. La plupart des patients progressent normalement.
  - Structures adaptées plus petites et plus structurées si besoin. Recours possible aux structures type CAMSP dans la petite enfance (enfant de moins de 6 ans) qui permet une prise en charge multidisciplinaire de l'enfant. Structures ULIS (permettant d'accueillir des petits groupes d'enfants ayant des besoins spécifiques), SEGPA ou IME (Institut médico-éducatif) qui reçoit des enfants avec une déficience intellectuelle plus sévère, ou un ITEP (Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique) qui reçoit des enfants ayant des troubles du comportement. Les aides éducatives peuvent être regroupées au sein de certaines structures : CMPP, SESSAD. Orientation notifiée par la Maison Départementale de la Personne Handicapée (MDPH ou MDA selon les départements) en concertation avec les équipes

scolaires et éducatives. Une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) pourra être argumentée auprès de la MDPH pour financer la psychomotricité, non remboursée par la sécurité sociale. Un accompagnement pédopsychiatrique peut être proposé au CMP (Centre Médico-Psychologique) du secteur.

- Chez le jeune adulte, si nécessaire bilans d'évaluation et de compétence. Aide à l'autonomie maximale avec l'aide des services sociaux : l'accès à l'emploi est prioritaire, avec le réseau accompagnant les travailleurs handicapés vers un contrat de travail durable ou favorisant leur maintien dans l'emploi via CAPEMPLOI, ou encore avec l'Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées (AGEFIPH). Un accueil de jour en Foyer de vie (FO) ou Foyer d'accueil médicalisé pour adultes handicapés (FAM) peut-être préconisé au cas par cas. Avec l'aide de la MDPH et en fonction du degré de handicap, une carte d'invalidité, une prestation de compensation du handicap, ou une allocation aux adultes handicapés (AAH) sera accordée. Une mise sous curatelle/tutelle peut aussi s'envisager au cas par cas. Une infographie à ce sujet est disponible sur le site de la filière firendo.fr.
- **En cas d'anomalie ophtalmologique**, suivi ophtalmologique pour dépister les complications et surveiller le retentissement pour permettre un développement neurosensoriel le plus favorable possible
  - Correction optique adaptée tout au long de la vie et prévention/traitement de l'amblyopie dès la petite enfance si nécessaire.
  - Traitement chirurgical adapté en fonction de l'anomalie ophtalmologique (traitements des strabismes, traitements des complications possibles des colobomes (segment antérieur et segment postérieur de l'œil).
  - En cas de malvoyance ou de cécité, adaptation de la scolarité, et orientation vers des centres référents basse vision et des associations de déficients visuels éventuellement.
- **En cas de malformation ORL** , une prise en charge adaptée par un spécialiste ORL pour :
  - indiquer si une intervention chirurgicale précoce est nécessaire,
  - prendre en charge un trouble de langage avec audiométrie et appareillage auditif adapté en cas d'hypocousie et/ ou une prise en charge orthophonique.

- orienter vers une prise en charge odontologique en cas de malformations dentaires associées.

## 5.4 Dépistage des complications

### 5.4.1 Complications hormonales

#### ► Insuffisance surrénale aiguë

Le principal risque de l'insuffisance corticotrope est la décompensation aiguë lors d'un épisode de stress somatique, en particulier les infections dont les épisodes de gastro-entérite accompagnés de vomissements. La mortalité chez les enfants porteurs d'une insuffisance hypophysaire multiple est multipliée par 10 chez les nourrissons de moins de 2 ans et par 3-4 à partir de l'enfance. L'incidence de l'insuffisance surrénale aiguë est estimée entre 6 et 8,3 épisodes pour 100 patients adultes par an, qu'elle soit corticotrope ou périphérique, avec une mortalité encore estimée en 2015 à 0.5 pour 100 patients par an.

Les signes devant faire évoquer une insuffisance surrénale aiguë sont la fatigue intense, des nausées ou vomissements, douleurs abdominales, une hypoglycémie, une hypotension, une déshydratation, et au niveau biologique une hyponatrémie et une hyperkaliémie.

Le traitement doit être entrepris en urgence dès que le diagnostic est suspecté, sans attendre les résultats du bilan biologique. Ce traitement est décrit dans le chapitre 4.3.1.2.

#### ► Dysnatrémie dans le diabète insipide

##### Risque d'hyponatrémie

Les signes d'intoxication par l'eau (céphalées, nausées, confusion, convulsions) doivent être précisés au patient ou aux parents. Ils témoignent d'un surdosage thérapeutique, de boissons excessives ou d'interférences médicamenteuses, avec tous les médicaments susceptibles d'influencer le métabolisme hydro-sodé, notamment les AINS. Leur survenue doit conduire à arrêter le traitement jusqu'à réapparition de la polyurie. A noter que ces épisodes d'hyponatrémie peuvent être déclenchés par une maladie intercurrente

(gastroentérite, hyperthermie) mais aussi et surtout par une perfusion inappropriée, surtout si des psychotropes sont par ailleurs administrés.

La natrémie doit être particulièrement surveillée en cas d'insuffisance corticotrope non compensée ou de dilatation des voies urinaires masquant la polyurie.

#### Risque d'hypermnatrémie

En cas d'adipsie associée, l'utilisation d'un appareil portable de monitoring de la natrémie (i-STAT analyser, [www.pointofcare.abbott](http://www.pointofcare.abbott)) et d'une échelle d'administration de la quantité d'eau en fonction de la natrémie sont des aides très utiles afin d'éviter les épisodes d'hypo et surtout d'hypermnatrémie. La surveillance pondérale est un élément de surveillance important notamment chez l'enfant.

### **5.4.2 Complications somatiques autres**

#### **► Complications neurocognitives**

La survenue de ces complications est fonction de la sévérité et de l'éventuel retard au diagnostic, de la survenue d'hypoglycémies profondes et/ou répétées dans la petite enfance et des malformations éventuellement associées.

Le profil cognitif des patients avec un traitement précoce de l'hypothyroïdie centrale après dépistage néonatal est normal, avec cependant une possible diminution de la vitesse de traitement et plus de difficultés motrices que pour la fratrie. Il manque de données solides dans la littérature concernant le profil neurocognitif en cas d'hypothyroïdie centrale non traitée. Les patients présentant un CPHD semblent avoir des scores de QI légèrement plus bas que ceux avec déficit thyroïdienne isolé, tout en restant dans la norme.

Les données sur l'impact cognitif du déficit en hormone de croissance restent limitées et suggèrent un quotient intellectuel, un score de compréhension verbale et un score de vitesse de traitement légèrement inférieurs à ceux des témoins. Les études en IRM fonctionnelle et en imagerie volumétrique montrent que certaines structures spécifiques (splénum du corps calleux et hippocampe droit) sont affectées dans le déficit en hormone de croissance. Les études évaluant les effets de l'hormone de croissance sur la cognition sont limitées et posent des problèmes méthodologiques, même si

certaines montrent une tendance à l'amélioration de la fonction cognitive des patients à court et moyen terme.

### ► **Complications métaboliques et cardiovasculaires**

Une augmentation du risque cardiovasculaire et métabolique est décrite depuis longtemps chez les patients avec panhypopituitarisme, ce qui a été attribué au déficit en hormone de croissance, mais aussi aux autres déficits hormonaux (surtout si substitution insuffisante et/ou en cas d'adhésion insuffisante aux traitements substitutifs). L'impact cardiovasculaire semble être précoce s'il est évalué par exemple à partir de l'épaisseur de l'intima carotidienne.

Le syndrome métabolique (association d'au moins trois composantes parmi l'obésité viscérale, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, l'altération du métabolisme du glucose) a une prévalence particulièrement élevée. L'impact sur la fonction hépatique est visible sous forme de stéatohépatite non alcoolique, un élément de plus en plus intégré dans la définition même du syndrome métabolique.

L'insuffisance corticotrope augmente le risque cardiovasculaire et notamment le risque d'évènement cérébrovasculaire.

Le traitement substitutif par hormone de croissance semble avoir des effets positifs, surtout sur le métabolisme des lipides et la composition corporelle. L'impact sur le métabolisme du glucose reste ouvert, à cause d'un effet paradoxalement négatif de l'hormone de croissance qui contrebalancerait les avantages.

Le traitement substitutif par stéroïdes sexuels et par hormones thyroïdiennes a aussi un impact significatif sur la composition corporelle.

Une attention particulière doit donc être portée aux patients avec un diagnostic d'hypopituitarisme congénital, même en cas de traitement substitutif en cours.

Compte-tenu de l'absence de caractéristiques particulières liées au désordre métabolique, les recommandations de prévention de l'obésité, et de dépistage du risque cardiovasculaire de la population générale doivent être suivies, avec une évaluation systématique.

En cas d'obésité et/ou ronflements nocturnes, il faut rechercher un syndrome d'apnées du sommeil

## ► Complications osseuses

Les hormones hypophysaires jouent un rôle important dans la physiologie du squelette et une perte de masse osseuse est fréquente dans les déficits hypophysaires. Les observations sur le déficit congénital sont rares et la plupart des études concernent des populations adultes, avec un pourcentage important de déficits acquis (pathologie tumorale, chirurgie, radiothérapie), il faut donc souligner qu'une partie importante des recommandations est issue de l'extrapolation des données des déficits acquis.

Le déficit en hormone de croissance et l'hypogonadisme jouent un rôle fondamental sur la santé osseuse.

En cas d'insuffisance gonadotrope, la correction du déficit oestrogénique/androgénique progressive instituée à un âge pubertaire approprié permet d'optimiser le pic d'acquisition de masse osseuse et ainsi de prévenir au moins en partie l'ostéopénie et le risque de fractures ultérieures.

A l'âge adulte, une diminution de la densité minérale osseuse, en fonction de la durée, de l'âge d'apparition et de la sévérité du déficit, est retrouvée de façon presque systématique. Le risque de fracture est augmenté 2 à 5 fois chez les adultes déficitaires en hormone de croissance. L'évaluation de la santé osseuse doit faire partie de la prise en charge des patients avec déficit antéhypophysaire.

Dans la pratique clinique, l'attention doit surtout être portée sur le risque de fracture vertébrale. La densitométrie osseuse permet d'évaluer la santé osseuse en général mais n'est pas fiable pour prédire le risque de fractures vertébrales. Inversement, l'évaluation morphologique des vertèbres a l'avantage d'un bas coût et la possibilité de cibler la partie spécifique, mais n'a pas de valeur prédictive ni assez informative sur la santé osseuse globale. Le choix de ces examens dépendra du contexte.

La surveillance comprendra :

- Vérifier les apports calciques (calcium 1 000 mg/jour en période prépubertaire et 1 200-1 500 mg/jour pendant la puberté) et de vitamine D appropriés à l'adolescence et à l'âge adulte.
- Dépistage de l'ostéopénie par ostéodensitométrie (DEXA), à la fin de la période pédiatrique ou lors de la première consultation adulte, puis tous les 5 ans en l'absence d'anomalies (densité minérale osseuse (DMO) ajustée à la taille).
- Prévoir un contrôle par ostéodensitométrie plus rapproché en cas de diminution de la DMO et/ou rechercher des facteurs

favorisants (mauvaise compliance des substitutions hormonales, consommation d'alcool et/ou de tabac).

- Expliquer l'importance de la poursuite du traitement hormonal substitutif chez la femme par les oestro-progestatifs au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans) pour prévenir le risque d'ostéoporose.

## 5.5 Situations particulières

### 5.5.1 La transition

La période de transition a été arbitrairement définie comme la période qui va de la fin de la puberté, donc de la croissance, jusqu'à la fin de la période de maturation de la composition corporelle (masse musculaire, masse grasse ainsi que leurs répartitions, fin d'acquisition du pic de masse osseuse) qui se prolonge généralement environ 6 - 7 ans après l'acquisition de la taille adulte.

L'objectif de la prise en charge pendant cette période est de redéfinir le diagnostic de l'insuffisance hormonale afin de favoriser un traitement hormonal substitutif adéquat pour permettre la maturation la plus physiologique possible de l'organisme et éviter les comorbidités associées à l'insuffisance hormonale. Pendant cette période, l'autonomie de l'adolescence se développe progressivement et l'éducation thérapeutique favorisera l'amélioration de ses connaissances vis-à-vis de sa maladie et du traitement substitutif.

Transition de l'âge pédiatrique à l'âge adulte :

- Informer les parents et l'enfant précocement de la nécessité de poursuivre les traitements substitutifs hormonaux chez l'adulte en cas d'insuffisance ante-hypophysaire multiple afin de préserver l'acquisition d'une composition corporelle optimum, la qualité de vie et d'éviter les co-morbidités liées à l'insuffisance hormonale (complications métaboliques et cardio-vasculaires).
- Informer les parents et l'enfant précocement de la possibilité de poursuivre le traitement par GH après la fin de la croissance en cas d'insuffisance somatotrope persistante.

- Informer de la nécessité d'une re-évaluation hormonale de la fonction somatotrope après la fin du traitement de la croissance chez tous les patients avec insuffisance somatotrope. Cette re-évaluation hormonale n'est pas nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance antéhypophysaire multiple ( $\geq 3$  atteintes des lignées de l'hypophyse) et sévère congénitale avec ou sans syndrome de post hypophyse ectopique ou insuffisance antéhypophysaire rapportée à une cause génétique identifiée (facteurs de transcription liés au développement de l'hypophyse, récepteurs du GHRH, gènes *GH1*, *POU1F1*, *PROP1*) et/ou une anomalie de la ligne médiane cérébrale ou cranio-faciale (dysplasie septo-optique, incisive centrale unique, fente labiale/palatine, sténose des orifices piriformes).
- Informer de la nécessité d'une ré-évaluation hormonale après la fin de la puberté chez tous les patients avec insuffisance gonadotrope, après arrêt des stéroïdes sexuels pendant 1 à 3 mois, car l'insuffisance gonadotrope isolée peut être dans certains cas réversible.
- Informer qu'une ré-évaluation de la fonction thyroïdienne peut être nécessaire après arrêt des traitements par GH et Levothyroxine, lorsque le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne partielle a été porté après l'introduction de la GH.
- La réévaluation de l'axe somatotrope sera pratiquée après la fin de la croissance ( $VC < 2\text{cm/an}$ ), au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par la GH. Elle sera réalisée par le dosage sérique de l'IGF-I et par l'étude du pic d'hormone de croissance après stimulation par l'hypoglycémie insulinaire ou à défaut en cas de contre-indication ou de difficultés à utiliser l'hypoglycémie insulinaire, après stimulation par le glucagon ou l'arginine ou GHRH + arginine ; ceci en situation d'équilibre satisfaisant des autres fonctions antéhypophysaires (thyroïdienne, gonadotrope et corticotrope).
- Une concentration sérique d'IGF-I inférieure à  $-2$  SDS pour l'âge et le sexe, en situation nutritionnelle correcte, est en faveur d'une insuffisance somatotrope persistante. Un pic de GH sous stimulation inférieur à  $5\text{ ng/ml}$  définit alors l'insuffisance somatotrope sévère lorsque l'IMC est normal. En cas de surpoids ou d'obésité, le seuil du pic de GH définissant une insuffisance somatotrope peut être artificiellement abaissé, autour de  $3\text{ ng/ml}$ .

- Lorsque IGF-I est  $> -2$  SDS, une évaluation de la sécrétion de GH par un test de stimulation est recommandée: celle -ci se révèle normale dans la grande majorité des cas définissant alors le concept d'insuffisance somatotrope isolée, transitoire et réversible. La présence de valeurs d'IGF-I  $>-2$  SDS chez quelques patients avec insuffisance somatotrope persistante et sévère, est le plus souvent expliquée par un surpoids et un hyperinsulinisme. En cas d'insuffisance somatotrope persistante, la reprise du traitement par GH à dose substitutive correcte est recommandée amenant les concentrations sériques d'IGF-I entre la moyenne et  $+2$  SDS pour l'âge et le sexe.
- un suivi à long terme avec ré- évaluation quelques années plus tard peut rester nécessaire dans certains cas d'insuffisance somatotrope réversible,
  - si l'IGF-I est dans la limite inférieure de la normale ( $<-1$  SDS) dans des conditions nutritionnelles correctes,
  - si il existe une réversibilité de l'insuffisance somatotrope dans le cadre d'un syndrome de post hypophyse ectopique/ interruption de tige pituitaire avec insuffisance somatotrope isolée pendant la période pédiatrique: une ou plusieurs insuffisance(s) hormonale(s) pourraient être en effet apparaitre ultérieurement.
- Préparation progressive de la transition à la fin de l'adolescence, afin d'organiser le transfert des soins vers une structure d'endocrinologie adulte, proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée. L'âge optimal n'est pas déterminé, mais cette transition pourra être envisagée vers l'âge de 16 à 18 ans. Le pédiatre s'assurera si possible de la poursuite de la prise en charge de son/sa patient(e) en service adulte.
- Reprise des informations concernant la pathologie et son traitement avant, pendant et après la phase de transition. Evaluation des connaissances et du vécu de la pathologie.
- Identifier les structures d'endocrinologie adultes proposant une prise en charge qui s'attachera à assurer la continuité du suivi de l'insuffisance ante-hypophysaire diagnostiquée durant l'enfance et à dépister les complications associées potentielles à l'âge adulte.
- Transmission du dossier médical pédiatrique: fiche résumée de l'état de santé actuel du patient comprenant un résumé du

suivi pédiatrique adressé au patient, au médecin traitant et à l'endocrinologue qui assurera la poursuite du suivi en secteur adulte.

### **Première consultation en service adulte**

- Prendre le temps !
- Ne pas centrer la première consultation sur le « tout médical »
- S'assurer de la récupération des informations de pédiatrie
- Présenter l'équipe et le nouveau service au jeune adulte
- L'interroger sur ses besoins et demandes
- S'inscrire dans la durée
- Intérêt de l'implication d'un coordonnateur de parcours de soins
- Construire un projet autour de ses demandes; mise en relation avec différents acteurs de santé pouvant être impliqués
- Faire un évaluation hormonale adaptée en fonction de la situation de chaque patient
- Ne pas « reprendre tout à zero » et s'inscrire dans la continuité, pas la rupture

### **5.5.2 La grossesse**

Lors d'une consultation préconceptionnelle, un conseil génétique est nécessaire lorsque l'anomalie génétique impliquée dans l'insuffisance antéhypophysaire est connue. Il est important d'avoir la notion que le dosage d'AMH est sous-estimé en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique constitutionnel (HHC). Ainsi, il ne constitue pas un bon marqueur de la réserve ovarienne en cas d'HHC.

Si l'HHC est partiel, le traitement de première intention est le citrate de clomiphène. Si l'hypogonadisme est complet, il est souhaitable d'induire la folliculogénèse en administrant un traitement de gonadotrophines associant de la LH et de la FSH. Lorsque l'hypogonadisme est d'origine hypothalamique, une prise en charge nutritionnelle et psychologique est souhaitable avant de débiter un traitement par pompe à GnRH. Ce traitement est instauré lorsque l'IMC est au moins égal à 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

Le taux de grossesse cumulatif suite à une induction de la folliculogénèse, en cas d'HHC, est de 45 à 100%, selon les études. Le taux de grossesses gémellaires n'est pas plus élevé qu'en cas de

stimulation dans un autre contexte (par exemple pour un syndrome des ovaires polykystiques).

Il existe peu de séries publiées incluant des patientes ayant un HH combiné à d'autres déficits antéhypophysaires, traitées dans le cadre d'un désir de grossesse.

- En cas de déficit thyroïdienne, une augmentation de la dose d'hormones thyroïdiennes de 30% est souhaitable dès le diagnostic de grossesse. La T4 libre doit être mesurée toutes les 4 à 6 semaines.
- En cas de déficit corticotrope, la dose d'hydrocortisone doit être augmentée de 30% lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et une injection d'une ampoule de 100 mg d'hydrocortisone réalisée lors de l'accouchement. Il n'est pas recommandé de mesurer le taux de cortisol pendant la grossesse car les taux sont élevés physiologiquement.
- En cas de déficit en GH connu dès l'enfance, la probabilité de grossesse est un peu plus faible que lors d'un HH sans déficit en GH. Il n'est pas nécessaire de maintenir le traitement par GH pendant la grossesse. En cas de déficit en GH connu depuis l'enfance, un taux de dysfonction placentaire serait plus élevé mais les données ont été obtenues sur de faibles effectifs.
- En cas de déficit lactotrope, l'allaitement n'est en général pas possible. La patiente doit être prévenue de cette impossibilité.
- En cas de diabète insipide dans le cadre d'un panhypopituitarisme combiné, le traitement par DDAVP peut nécessiter une majoration dès le premier trimestre de grossesse. Le DDAVP n'est pas dégradé par les vasopressinases placentaires.

Peu d'études ont évalué la voie d'accouchement en cas d'HHC. Le taux de césarienne est élevé dans les séries publiées à ce jour.

### **5.5.3 Le sujet âgé**

A partir de l'âge de 60 – 65 ans :

- **En cas de déficit thyroïdienne**

Une diminution de la dose de L-T4 doit être envisagée chez les patients âgées, en particulier s'il existe des pathologies cardiovasculaires associées, ou en cas de valeurs de T4 libres supérieures ou proches de la limite supérieure de la normale (à condition que la dose quotidienne de L-T4 soit prise après le prélèvement sanguin). La dose recommandée habituellement est plus basse chez le sujet âgé, entre 1.0 et 1.2 µg/kg/j.

#### - **En cas de déficit corticotrope**

Il n'y a pas de recommandations spécifiques chez le sujet âgé. Il est souhaitable d'utiliser la dose minimale permettant de corriger les symptômes tels que l'asthénie, l'hypotension et de maintenir un ionogramme sanguin normal. Il n'y a pas d'indication à un traitement complémentaire par DHEA, en l'absence de données de sécurité et d'efficacité solides chez le sujet âgé.

#### - **En cas de déficit somatotrope**

Les doses nécessaires de GH chez les sujets âgés sont moins importantes que chez les adultes jeunes, et doivent être adaptées aux taux d'IGF-I. Certaines études ont montré un bénéfice sur le plan cognitif, sur le bilan lipidique ou de qualité de vie chez les sujets âgés. Néanmoins, il n'existe que peu de données de sécurité dans cette population.

Il n'existe pas de données chez les sujets de plus de 80 ans.

Après plus de 20 ans de traitement par GH chez l'adulte, il n'existe aucune donnée suggérant que ce traitement augmente le risque de cancer. Cependant, une surveillance continue à long terme et un dépistage standard du cancer doivent être effectués chez les patients poursuivant ce traitement.

#### - **En cas de déficit gonadotrope**

Chez la femme, il n'y a pas d'indication à poursuivre le traitement hormonal estroprogestatif au-delà de l'âge physiologique de la ménopause, vers 50 ans. Si celui-ci est poursuivi, il rentre dans le cadre d'un traitement hormonal de la ménopause dont la balance bénéfice risque doit être discutée avec la patiente ([https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause)).

Chez l'homme, la poursuite du traitement substitutif par testostérone sera balancée par l'existence de maladies cardiovasculaires et de cancer hormono-dépendant. Ce traitement n'est pas associé à une augmentation de risque du cancer de la prostate ou d'hypertrophie bénigne de la prostate. Il nécessite une surveillance régulière clinique, des PSA et de l'hématocrite. Il est contre indiqué en cas de cancer de la prostate, cancer du sein, élévation des PSA, élévation de l'hématocrite, insuffisance cardiaque congestive non contrôlée.

- **En cas de diabète insipide**

Le traitement par DDAVP peut nécessiter une surveillance rapprochée du ionogramme sanguin et une adaptation des doses en cas de toute situation pouvant conduire à une hypo ou hypernatrémie. Il faut veiller à conserver un libre accès à l'eau en particulier chez les personnes âgées dont l'autonomie est diminuée. En cas de sensation de soif altérée, des apports hydriques fixes peuvent être nécessaire et les apports de DDAVP seront adaptés au poids et à la diurèse

## **5.6 Conseil génétique**

Bien que le nombre d'anomalies géniques connues dans le cadre du CPHD ait fortement augmenté au cours des trente dernières années, moins de 10% des patients étudiés auront une cause retrouvée en absence de consanguinité ou de forme familiale.

Dans le cas d'une anomalie définie, le conseil génétique s'appuiera sur le mode de transmission, le plus souvent autosomique récessif et l'analyse des parents pour définir le risque de récurrence.

En absence d'anomalie retrouvée, le risque de récurrence sera très faible en dehors des situations de consanguinité et d'antécédents familiaux.

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné d'une part par le Pr Rachel Reynaud et le Dr Sarah Castets, Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse HYPO (Marseille), et d'autre part par le Pr Juliane Léger, Centre de référence maladies endocriniennes de la croissance et du développement CRMERCD (Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Associations de patients AFDI
- Association de patients Grandir (Mme Demaret)
- Association de patients Surrénales (Mme Claudine Colin)
- Dr Albarel Frédérique, Endocrinologie, Marseille
- Dr Amsellem Jessica, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- Pr Bachelot Anne, Endocrinologie, Paris
- Pr Barat Pascal, Endocrinologie pédiatrique, Bordeaux
- Dr Bouligand Jérôme, Génétique moléculaire, Paris
- Dr Briet Claire, Endocrinologie, Angers
- Pr Brue Thierry, Endocrinologie, Marseille
- Pr Carel Jean-Claude, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Dr Castets Sarah, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Dr Cazabat Laure, Endocrinologie, Paris
- Pr Chabbert-Buffet Nathalie, Endocrinologie, Paris
- Pr Christin-maitre Sophie, Endocrinologie, Paris
- Dr Courtillot Carine, Endocrinologie, Paris
- Pr Coutant Régis, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- Dr Cuny Thomas, Endocrinologie, Marseille
- Dr De Filippo Gianpaolo, Endocrinologie, Paris
- Dr Donadille Bruno, Endocrinologie, Paris
- Dr Illouz Frédéric, Endocrinologie, Angers
- Dr Kipnis Clara, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Léger Juliane, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Martinerie Laetitia, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Mme Pellegrini Isabelle, Psychologie, Marseille
- Pr Reynaud Rachel, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Pr Reznik Yves, Endocrinologie, Caen
- Dr Saveanu Alexandru, Biologie Moléculaire, Marseille
- Dr Teinturier Cécile, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Touraine Philippe, Endocrinologie, Paris
- Pr Vantyghem Marie-Christine, Endocrinologie, Lille
- Dr Vergier Julia, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Dr Villanueva Carine, Endocrinologie pédiatrique, Lyon

### **Groupe de travail multidisciplinaire**

- Associations de patients AFDI
- Association de patients Grandir (Mme Béatrice Demaret)
- Association de patients Surrénales (Mme Claudine Colin)
- Mme Badier Lucie, Psychologue, CHU d'Angers
- Dr Brun Gilles, Neuroradiologie, Marseille
- Dr Bui Quoc Emmanuel, Ophtalmologie, Paris
- Dr Castets Sarah, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Pr Chabrol Brigitte, Neuropédiatrie, Marseille
- Pr Chabbert-Buffet Nathalie, Endocrinologie, Paris
- Dr Derhi Sandrine, pédiatre libérale, Marseille
- Dr Fabre Brue Catherine, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Dr Guillerm Nicolas, Médecin généraliste, Lyon
- Pr Léger Juliane, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Netchine Irène, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- Pr Nicolino Marc, Endocrinologie pédiatrique, Lyon
- Pr Raverot Gérald, Endocrinologie, Lyon
- Pr Reynaud Rachel, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- Dr Vernus Anne Lise, médecin généraliste, Civrieux-d'Azergues
- Pr Tauber Maité, Endocrinologie pédiatrique, Toulouse
- Pr Teissier Natacha, ORL, Paris

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## **Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients**

### ➤ **Centres de référence des maladies rares de l'hypophyse (HYPO)**

#### ❖ Centre coordonnateur

Pr Thierry Brue, Pr Rachel Reynaud,  
Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM)  
Hôpital de la Conception, Service d'Endocrinologie, Pôle ENDO  
147 Boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 5  
Tél : 04.91.38.36.49

#### ❖ Sites constitutifs

Pr Philippe Chanson, Dr Cécile Teinturier  
Hôpitaux universitaires Paris Sud (APHP),  
Hôpital Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie  
78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicetre  
Tél : 01.45.21.33.98

Pr Gérald Raverot, Dr Carine Villanueva  
Groupement Hospitalier Est- Hospices Civils de Lyon59  
Fédération d'Endocrinologie  
Boulevard Pinel, 69677 BRON CEDEX  
Tél : 04 27 85 66 66

Pr Régis Coutant  
CHU d'ANGERS  
Service d'endocrinologie pédiatrique  
4, rue Larrey, 49933 ANGERS Cedex  
Tél : 02.41.35.79.30

### ➤ **Centre de référence des maladies endocriniennes de la croissance et du développement**

#### ❖ Centre coordonnateur

Pr Juliane Léger, Pr Jean-Claude Carel  
Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique  
AP-HP Nord, Université de Paris  
Hôpital Universitaire Robert Debré  
49 Bd Serurier, 75019 Paris  
Tél : 01 40 03 53 03

❖ Sites constitutifs

Pr Michel Polak  
Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique  
AP-HP, Université de Paris  
Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades  
147 rue de Sevres, 75015. Paris  
Tel : 01 44 49 48 02

Pr Irène Netchine  
Endocrinologie Pédiatrique-Explorations fonctionnelles  
AP-HP Sorbonne Université  
Hôpital Trousseau  
Rue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris  
Tel : 01 44 73 66 31

Pr Sophie Christin-Maitre  
Service d'Endocrinologie, diabétologie et médecine de la  
reproduction  
AP-HP. Sorbonne Université  
Hôpital Saint Antoine  
Rue du Fg Saint Antoine, 75012. Paris  
Tel : 01 49 28 24 10

Pr Philippe Touraine  
Service d'Endocrinologie et médecine de la reproduction  
AP-HP. Sorbonne Université  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris  
Tel : 01 42 16 02 12

➤ **Centres de compétences des maladies rares de l'hypophyse**

- ❖ AP-HP, site Robert Debré, Juliane Léger
- ❖ AP-HP, site Saint Antoine, Sophie Christin-Maitre
- ❖ AP-HP, site Ambroise Paré, Marie-Laure Raffin-Sanson
- ❖ AP-HP, site Cochin, Jérôme Bertherat
- ❖ AP-HP, Necker, Dinane Samara-Boustani
- ❖ AP-HP, site Pitié Salpêtrière, Philippe Touraine
- ❖ AP-HP, site Pitié Salpêtrière, Stephan Gaillard
- ❖ CHU Amiens, Rachel Dessailoud
- ❖ CHU Besançon, Franck Schillo
- ❖ CHU Bordeaux, Antoine Tabarin
- ❖ CHU Brest, Véronique Kerlan
- ❖ CHU Caen, Yves Reznik
- ❖ CHU Clermont-Ferrand, Igor Tauveron
- ❖ CHU Dijon, Bruno Verges
- ❖ CHU Grenoble, Olivier Chabre
- ❖ CHU Lille, Christine Cortet
- ❖ CHU Limoges, Marie-Pierre Teissier
- ❖ CHU Montpellier, Isabelle Raingeard
- ❖ CHU Nancy, Eva Feigerlova
- ❖ CHU Nantes, Sabine Baron
- ❖ CHU Nice, Nicolas Chevalier
- ❖ CHU Reims, Brigitte Delemer
- ❖ CHU Rennes, Sylvie Nivot-Adamiak
- ❖ CHU Réunion, Muriel Cogne
- ❖ CHU Rouen, Hervé Lefebvre
- ❖ CHU Saint-Etienne, Natacha Germain
- ❖ CHU Strasbourg, Nathalie Jeandidier
- ❖ CHU Toulouse, Céline Mouly
- ❖ CHU Tours, Peggy Pierre

➤ **Centres de compétences des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement**

- ❖ AP-HP, site Cochin, Jérôme Bertherat
- ❖ CHU Amiens, Karine Braun, Rachel Dessailoud
- ❖ CHU Angers, Patrice Rodien, Régis Coutant
- ❖ CHU Besançon, Franck Schillo, Brigitte Mignot
- ❖ CHU Brest, Véronique Kerlan, Karine Bourdet
- ❖ CHU Caen, Yves Reznik, Virginie Ribault

- ❖ CHU Clermont-Ferrand, Igor Tauveron, Helene Malpuech-Rouffet
- ❖ CHU Dijon, Bruno Verges, Candace Bensignor
- ❖ CHU Grenoble, Olivier Chabre, Clementine Dupuis
- ❖ CHU Limoges, Marie-Pierre Teissier, Anne Lienhardt
- ❖ CHU Marseille, Rachel Reynaud, Thierry Brue
- ❖ CHU Montpellier, Eric Renard, Françoise Paris
- ❖ CHU Nancy, Eva Feigerlova, Emeline Renard
- ❖ CHU Nantes, Sabine Baron, Delphine Drui
- ❖ CHU Nice, Nicolas Chevalier, Marie Hoflack
- ❖ CHU Reims, Brigitte Delemer, Pierre Franois Souchon
- ❖ CHU Rennes, Sylvie Nivot-Adamiak, Isabelle Guilhem
- ❖ CHU Réunion (Saint Pierre), Laure Houdon
- ❖ CHU Rouen, Hervé Lefebvre, Mireille Castanet
- ❖ CHU Saint-Etienne, Natacha Germain, Odile Richard
- ❖ CHU Strasbourg, Nathalie Jeandidier, Sylvie Soskin
- ❖ CHU Toulouse, Philippe Caron, Marie-Thérèse Tauber
- ❖ CHU Tours, Peggy Renoult-Pierre, Myriam Bouillo

## ➤ Association de patients

**Association Grandir** (association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance)

Créée en 1979, reconnue d'utilité publique en 1993, agréée comme association pour la représentation des usagers du système de santé, l'association GRANDIR informe, aide et conseille les parents d'enfants ayant des problèmes de croissance mais également toute personne souffrant d'une maladie rare de la croissance et/ou traitée par hormone de croissance et tout particulièrement les enfants et les adultes atteints de déficits hypophysaires.

Site web : [www.grandir.asso.fr](http://www.grandir.asso.fr)

Mail de l'association : [president@grandir.asso.fr](mailto:president@grandir.asso.fr)

## **Association Française du Diabète Insipide**

Créée en 2005, l'association française du diabète insipide (AFDI) regroupe les personnes concernées par le diabète insipide ainsi que leur famille. Elle a pour objectif d'accompagner, de rassembler et mettre en relation les personnes francophones confrontées au Diabète Insipide.

Site web : [www.diabete-insipide.fr](http://www.diabete-insipide.fr)

Mail de l'association : [contact@diabete-insipide.fr](mailto:contact@diabete-insipide.fr)

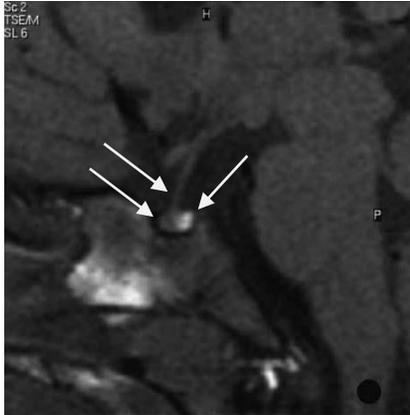
### **Association Surrénales**

Créée en 1996, reconnue d'intérêt général en 2006, l'association "SURRENALES" a pour but de regrouper des informations sur les affections des glandes surrénales, d'informer les personnes qui en souffrent, de les écouter et de les aider afin de rompre leur isolement. Elle vise également à mieux faire connaître les maladies des surrénales et à soutenir la recherche dans ce domaine.

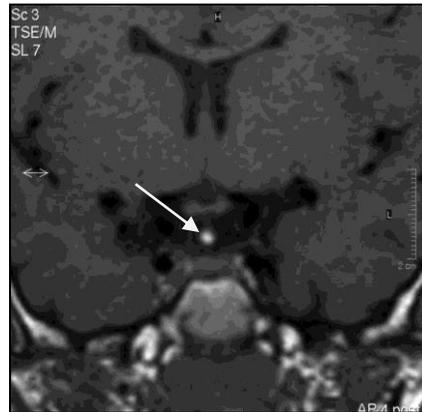
Site web : [www.surrenales.com](http://www.surrenales.com)

Mail de l'association: [contact@surrenales.com](mailto:contact@surrenales.com)

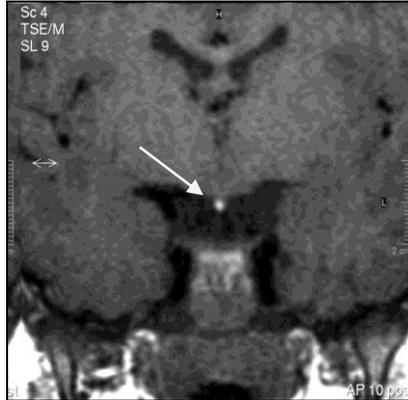
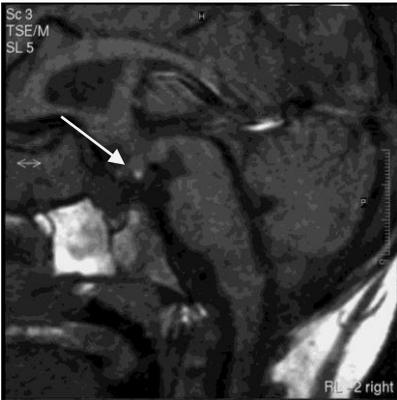
### Annexe 3. Exemples d'images de la région hypothalamohypophysaire en IRM



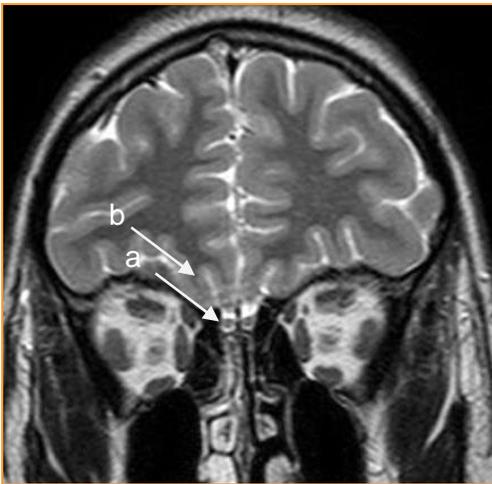
a. Coupe sagittale T1. Antehypophyse, tige pituitaire et post-hypophyse normales



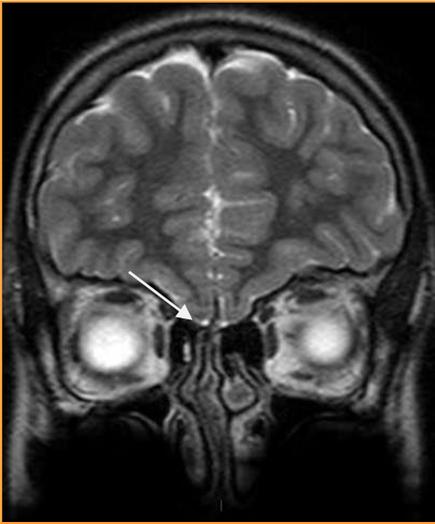
b. Coupe sagittale et coronale T1. Syndrome de post-hypophyse ectopique avec hypoplasie de l'antehypophyse, post-hypophyse au milieu de la tige pituitaire (flèche)



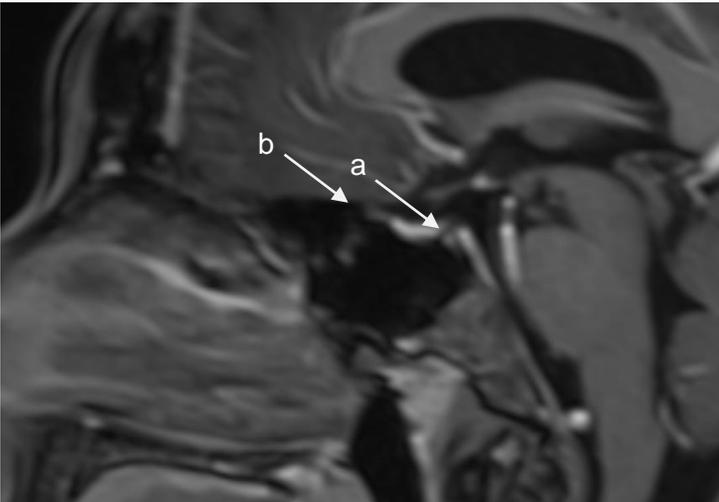
c. Coupe sagittale et coronale T1. Syndrome de post-hypophyse ectopique avec hypoplasie de l'antehypophyse, post-hypophyse au niveau de l'infundibulum (flèche) avec tige non visible



d. Coupe coronale T1. Bulbes (a) et sillons (b) olfactifs normaux



e. Coupe coronale T1. Hypoplasie des bulbes olfactifs (flèche) s'intégrant dans un syndrome de Kallmann



f. Coupe sagittale T1. Dysplasie septo-optique avec hypoplasie hypophysaire, post-hypophyse ectopique (a), hypoplasie du chiasma optique (b) et des nerfs optiques

## Annexe 4. Bilan initial au diagnostic de déficit hypophysaire congénital

	Néonatal et nourrisson	Enfant	Adolescent	Adulte
<b>Examen clinique complet (dont OGE, recherche anomalies cranio-faciales, oculaires, squelettiques...)</b>	x	x	x	x
<b>Courbe de croissance</b>	x	x	x	Taille, IMC
<b>Recherche d'hypoglycémies</b>	x	±		
<b>IRM Coupes fines centrées sur l'hypophyse + exploration cérébrale, bulbes olfactifs et voies optiques</b>	x	x	x	x

<b>TSH et T4L (+/- T3L)</b>	x	x	x	x
<b>Facteurs de croissance</b>	IGF-I ± IGFBP3	x	x	x
<b>Dosage GH basale</b>	Dans les 7 premiers jours de vie	non	non	non
<b>Test de stimulation de la GH</b>	Contre indiqué	<u>1 seul test</u> si SIT ou PHE à l'IRM ou si autre(s) déficit(s) hypophysaire (s) <u>2 tests</u> différents dont un couplé, si GHD isolé à IRM normale		X
<b>Cortisol à 8h, ACTH</b>	Dosages répétés à des heures différentes (absence de cycle nyctéméral dans les 1ers mois de vie)	x	x	x

<b>Test de stimulation de l'axe corticotrope</b>	± synacthène	± Évalué lors des tests de sécrétion GH (hypoglycémie insulinique ou glucagon)		
<b>Evaluation axe gonadotrope garçon / homme</b>	-Dans les 3 premiers jours de vie : testostérone, AMH - Minipuberté (J10 – 3 mois) : LH, FSH, testostérone, AMH	+/- inhibine B	Testostérone, inhibine B, LH, FSH	
<b>Evaluation axe gonadotrope fille / femme</b>	± Jusqu'à 3 ans : LH, FSH	NA	LH, FSH	Oestradiol (avant la ménopause), LH, FSH
<b>Ionogramme sanguin (natrémie)</b>	x	x	x	x

<b>Osmolarité sanguine, osmolarité urinaire, ± copeptine</b>	Si SPUPD Contre-indication au test de restriction	Si SPUPD +/- test de restriction hydrique en l'absence de déficit hypophysaire associé ou d'anomalie cérébrale ou hypophysaire à l'IRM		
<b>Prolactine</b>	non	A doser 1 fois	A doser 1 fois	Chez la femme
<b>Analyse génétique</b>	Panel NGS gènes déficit hypophysaire +/- CGH array (surtout si forme syndromique) +/- analyse génomique si analyses négatives avec CPHD ou si GHD isolé familial, néonatales ou persistant à l'âge adulte			
<b>Age osseux</b>		x	x	
<b>Evaluation neuropsychologique</b>	Evaluation du développement psychomoteur	Si difficultés d'apprentissage ou forme néonatale		±
<b>Examen ophtalmologique avec FO</b>	x	x	x	x

<b>Examen ORL</b>	Dépistage néonatal de la surdité Si points d'appel (obstruction nasale, anomalie palatine...)	Si difficultés d'apprentissage : dépistage de la surdité		
<b>Bilan malformatif</b>	Echographie cardiaque (+/- rénale), radio du rachis	Selon les points d'appels		
<b>Ostéodensitométrie</b>			x	x
<b>Education thérapeutique du patient (ETP)</b>	Parents	Parents / enfant	Parents / adolescent	Patient / entourage
<b>Evaluation / soutien Psychologue</b>	A proposer	A proposer	A proposer	A proposer
<b>Entretien assistante sociale</b>	A proposer	A proposer	A proposer	A proposer

## Annexe 5. Suivi du déficit hypophysaire congénital

	<b>Néonatal et nourrisson</b>	<b>Enfant</b>	<b>Adolescent</b>	<b>Adulte</b>
<b>Consultation avec examen clinique complet (± évaluation développement pubertaire)</b>	Tous les 1 à 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 à 12 mois
<b>Paramètres auxologiques (poids, taille, PC, IMC, ± tour de taille)</b>	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation
<b>Recherche épisodes hypoglycémies</b>	A chaque consultation			
<b>Evaluation de la vitesse de croissance</b>	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation	
<b>Pression artérielle</b>	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation

<b>Tolérance clinique du traitement</b>	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation
<b>En cas de déficit thyroïdienne substitué</b>	<p>Dosage TSH, T4L</p> <p>6-8 semaines après début du traitement ou chaque changement de posologie</p> <p>Puis la première année de vie 1 fois / mois pendant 3 mois et ensuite tous les 2-3 mois ; la 2<sup>e</sup> année de vie, tous les 3 mois</p>	<p>Dosage TSH, T4L</p> <p>6-8 semaines après début du traitement ou chaque changement de posologie</p> <p>Puis 1 fois / 6 mois</p>	<p>Dosage TSH, T4L</p> <p>6-8 semaines après début du traitement ou chaque changement de posologie</p> <p>Puis 1 fois / 6 mois</p>	<p>Dosage TSH, T4L</p> <p>6-8 semaines après début du traitement ou chaque changement de posologie</p> <p>Puis 1 fois / an</p>
<b>En cas de déficit somatotrope substitué</b>	<p>Dosage IGF-I ± IGFBP3</p> <p>4-8 semaines après début du traitement</p> <p>Puis 1 fois / 6 mois</p>	<p>Dosage IGF-I</p> <p>4-8 semaines après début du traitement</p> <p>Tous les 6-12 mois</p>	<p>Dosage IGF-I</p> <p>4-8 semaines après début du traitement</p> <p>Tous les 6-12 mois</p>	<p>Dosage IGF-I</p> <p>4-8 semaines après début du traitement</p> <p>Tous les 6-12 mois</p>

<b>En cas de diabète insipide</b>	Estimation de la diurèse Ionogramme sanguin / 1 à 3 mois	Estimation de la diurèse Ionogramme sanguin au minimum / 6 mois	Estimation de la diurèse Ionogramme sanguin au minimum / 6 mois	Estimation de la diurèse Ionogramme sanguin au minimum / 6 mois
<b>En cas de déficit gonadotrope substitué Chez le garçon /homme</b>	Dosage testostéronémie ± inhibine B si traitement par gonadotrophines		Dosage testostéronémie ± inhibine B si traitement par gonadotrophines / 3-6 mois  Age osseux / 12 mois	Dosage testostéronémie, LH, FSH, ± inhibine B si traitement par gonadotrophines/ 6 mois
<b>En cas de déficit gonadotrope substitué Chez la fille / femme</b>			Suivi clinique tous les 3-6 mois	Suivi clinique / 6 – 12 mois
<b>Prise en charge troubles de la fertilité</b>				Consultation spécialisée  Spermogramme chez l'homme

				Conseil génétique
<b>Evaluation des axes non déficitaires</b>	1 fois / 3 à 6 mois Evaluation de l'axe gonadotrope en minipuberté	1 fois / an	1 fois / an	1 fois / an
<b>HbA1c, glycémie</b>	1 fois / an	1 fois / an	1 fois / an	1 fois / an
<b>Age osseux</b>			En fin de croissance au minimum	
<b>Réévaluation sécrétion de GH</b>		Si réponse insuffisante au traitement en cas de GHD isolé	En fin de croissance (transition)	
<b>Evaluation santé osseuse</b>	Vérifier apports calciques et vitD	Vérifier apports calciques et vitD	Vérifier apports calciques et vitD Ostéodensitométrie en fin de puberté	Vérifier apports calciques et vitD Osteodensitométrie / 5 ans, plus rapproché si besoin (osteopénie ou facteurs favorisants)
<b>Surveillance du risque</b>		A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation

<b>cardiovasculaire</b>				
<b>Dépistage troubles visuels</b>	Recherche signes d'appel à chaque consultation (strabisme, nystamus, baisse de vision, anisocorie...)  Consultation ophtalmologique vers 12-15 mois	Recherche signes d'appel à chaque consultation (strabisme, nystamus, baisse de vision, anisocorie...)  Consultation systématique vers 3-4 ans	Recherche signes d'appel à chaque consultation (strabisme, nystamus, baisse de vision, anisocorie...)	
<b>Suivi ORL</b>	Selon comorbidités	Selon comorbidités	Selon comorbidités	Selon comorbidités
<b>Observance thérapeutique Et compréhension du traitement</b>	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation
<b>Connaissance des conduites à tenir en situation d'urgence</b>	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation	A chaque consultation
<b>Education thérapeutique du patient</b>	Parents	Parents / enfant	Parents / adolescent	Patient / entourage

<b>Evaluation neuropsychologique</b>	Développement psychomoteur ± rééducation ciblée	Evaluation efficience scolaire ± rééducation ciblée	Evaluation efficience scolaire ± rééducation ciblée	± évaluation des compétences si nécessaire
<b>Soutien psychologique</b>	A proposer	A proposer	A proposer	A proposer

## Annexe 6. Cartes d'urgence

- Carte d'urgence pédiatrique pour le déficit corticotrope

PERSONNE À PRÉVENIR EN PRIORITÉ	 malades rares <b>CARTE D'URGENCE</b> <i>Emergency card</i> <b>Insuffisance surrénale (Pédiatrie)</b> <i>(Adrenal insufficiency)</i> Prénom, Nom Date de naissance : / /  <b>Risque d'insuffisance surrénale aigue</b>	Photo
Mme/M. Tél Mme/M. Tél Médecin traitant Tél Spécialiste traitant Tél Suivi(e) par le centre de Tél		
 CENTRE DE SUIVI Pour toute information www.crmcerc.aphp.fr	 association surrénales	 orphanet
 www.firendo.fr		

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne jamais arrêter le traitement</b></li> <li>• <b>Risque d'insuffisance surrénale aiguë</b> si le traitement (Hydrocortisone® +/- Flucortac®) est interrompu ou non adapté en cas de maladies intercurrentes aiguës/réanimation/chirurgie/anesthésie.</li> <li>• <b>Si maladies aiguës ou fièvre</b>: Doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone (en 3 prises) et assurez-vous de l'amélioration clinique rapide.</li> </ul>	<p><u>Si réanimation/chirurgie/anesthésie ou signes de gravité</u> (vomissements et/ou diarrhées répétés, déshydratation, malaise, troubles de la conscience et/ou de l'hémodynamique, traumatisme sévère) : injectez immédiatement de l'Hydrocortisone Upjohn® (hémisuccinate d'hydrocortisone) en IV, IM ou sous cutané</p> <p>Chez l'enfant :</p> <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>&lt; 1 an :</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>1 à 6 ans :</td> <td>50 mg</td> </tr> <tr> <td>&gt; 6 ans, adolescent :</td> <td>100 mg</td> </tr> </table> <p>Corriger l'hémodynamique, les troubles hydro-électrolytiques et le cas échéant l'hypoglycémie.</p>	< 1 an :	25 mg	1 à 6 ans :	50 mg	> 6 ans, adolescent :	100 mg
< 1 an :	25 mg						
1 à 6 ans :	50 mg						
> 6 ans, adolescent :	100 mg						

- Carte d'urgence adulte pour le déficit corticotrope

PERSONNE À PRÉVENIR EN PRIORITÉ		 LE MINISTRE CHARGÉ DE LA SANTÉ  <b>maladies rares</b>	Photo
Mme/M.	Tél		
Mme/M.	Tél	<b>CARTE D'URGENCE</b> <b>Emergency card</b> Insuffisance surrénale (Adrenal insufficiency) Prénom Nom  <u>Risque d'insuffisance surrénale aiguë</u>	
Médecin traitant	Tél		
Spécialiste traitant	Tél		
Suivi(e) par le centre de	Tél		
 association surrénales MALADIES RARES DE LA SURRÉNALE <a href="http://surrenales.aphp.fr">http://surrenales.aphp.fr</a>	CENTRE DE SUIVI		

**Risque d'insuffisance surrénale aiguë si le traitement (Hydrocortisone® +/- Fludrocortisone) est interrompu ou non adapté en cas de maladies intercurrentes aiguës / réanimation/ chirurgie/ anesthésie**

Si maladies aiguës : Hydrocortisone® par voie orale 20 mg immédiatement puis 20 mg matin, midi et soir 2 à 3 jours\* et assurez-vous de l'amélioration rapide.

\* Posologie indicative d'ordre générale chez l'adulte

Si réanimation/chirurgie/anesthésie ou signes de gravité: vomissements /diarrhées répétés; déshydratation; troubles de la conscience et/ ou de l'hémodynamique : injectez immédiatement de l'hémisuccinate d'hydrocortisone injectable (Hydrocortisone Upjohn®):

**Chez l'adulte** : 100 mg en IV ou IM puis 100 mg IVSE/24h ou 25mg/6h en IV ou IM  
 Corriger l'hémodynamique, les troubles hydro-électrolytiques et le cas échéant l'hypoglycémie

- Carte d'urgence pour le diabète insipide

PERSONNE À PRÉVENIR EN PRIORITÉ		 République Française MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ	 maladies rares	Photo
Mme/M.	Tél			
Mme/M.	Tél	<b>CARTE D'URGENCE</b> <i>Emergency card</i>		
Médecin traitant	Tél	<b>DIABÈTE INSIPIDE CENTRAL</b>		
Spécialiste traitant	Tél	Prénom: _____ Nom: _____		
Suivi(e) par le centre de	Tél	Posologie de Minirin®:		
CENTRE DE SUIVI		 <b>Si troubles de la conscience ou accident</b> <b>Aller aux urgences</b> <b>Présenter cette carte au médecin</b>		
Adultes: 04 91 38 29 88 Pédiatrie: 04 91 38 67 46 <a href="http://fr.ap-hm.fr">fr.ap-hm.fr</a> <a href="http://hm.fr/site/defhy">hm.fr/site/defhy</a>		 Centre de Référence HYPO Association Française de l'Hyperaldostérisme		
		 orphanet FRENDO		

<p><u>Règles d'OR:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Ne jamais arrêter le traitement par Minirin® sans avis médical.</li> <li>2- Boire à sa soif et éviter l'automédication.</li> <li>3- En cas d'intervention chirurgicale ou lors d'une consultation avec un nouveau médecin, signaler la pathologie.</li> <li>4- En cas de nausée, maux de tête ou vomissements et absence de diurèse depuis plus de 12 heures: stopper la prise de boisson et contacter votre médecin traitant</li> <li>5- En cas de sensation de sécheresse buccale permanente avec envie d'uriner fréquente, boire pour compenser sa soif et l'augmentation d'urines et contacter votre médecin afin qu'il adapte votre traitement.</li> </ol>	<p><u>En cas d'URGENCE (accident, trouble de la conscience, malaise...):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Si patient conscient: lui donner son traitement par Minirin® et le laisser boire à sa soif.</li> <li>2- Si patient inconscient, le perfuser avec une solution isotonique et si cela est insuffisant, envisager un traitement par ampoule de Minirin® (4 µg si adulte, 1 µg si enfant, 0.5 µg si nourrisson) par voie veineuse, IM ou sous-cutanée.</li> </ol> <p>Pour toute information complémentaire, joindre l'endocrinologue référent (cf recto)  <a href="http://www.orpha.net">www.orpha.net</a> ou <a href="http://fr.ap-hm.fr/site/defhy">fr.ap-hm.fr/site/defhy</a>  <a href="http://diabete-insipide.fr">http://diabete-insipide.fr</a></p> <p><b>Carte à garder toujours sur soi et à présenter à tout médecin</b></p>
--	--

## **Annexe 7. Modèle de fiche à destination des parents pour la prévention de l'insuffisance surrénale, et de PAI pour corticotrope et le diabète insipide**

---

## Traitement d'urgence des enfants ayant un risque d'insuffisance surrénale aiguë

Fiche à destination des parents

---

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Poids :

1. Votre enfant est traité par :

Hydrocortisone :

Matin .....mg (soit ... comprimé), Midi .....mg, Après-midi .....mg, Soir  
:.....mg

Ne jamais arrêter le traitement quotidien

2. En cas de maladie aiguë ou de traumatisme sans diarrhées ni vomissements :  
donner immédiatement :

**Hydrocortisone .....mg soit ... comprimé(s)**

puis continuer ..... mg matin, midi et soir (*30 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises*)

jusqu'à 24h après disparition des symptômes

Ne pas modifier les autres traitements

3. En cas d'impossibilité de prise orale (vomissements, troubles de la conscience, ...)

a. Amener l'enfant immédiatement au service d'urgence pédiatrique le plus proche.

b. Si l'enfant est éloigné du service d'urgence pédiatrique le plus proche de plus de 2 heures de route, appliquer le traitement d'attente suivant :

➤ Hydrocortisone Upjohn® (ampoule de 2ml=100mg)

- < 1 an : 25 mg en sous-cutané
- < 6 ans : 50 mg en sous-cutané,
- > 6 ans : 100mg en sous-cutané,

➤ Hospitaliser l'enfant dans le service d'urgence pédiatrique le plus proche pour perfusion intraveineuse si nécessaire.

Date :

Projet d'accueil individualisé (PAI)  
**Déficit corticotrope**

Enfant	
Nom, prénom :	DDN :
Année scolaire :	
Etablissement scolaire :	

Personnes à contacter en cas d'urgence
Samu : 15 ou 112 (téléphone portable)
Parent 1 : <i>tel</i> .....
Parent 2 : <i>tel</i> .....
Autre personne : <i>tel</i> .....
Médecin traitant : .....
Médecin spécialiste : .....

Cet enfant présente une insuffisance hypophysaire avec un déficit corticotrope qui correspond à une **insuffisance surrénalienne**.

Ce PAI doit être accompagné de :

- L'ordonnance habituelle du patient
- La carte de soins et d'urgence

Il a un traitement par HYDROCORTISONE (comprimé à 10 mg):

Matin : .....mg (... comp), Midi : .....mg (...comp),

Après-midi : .....mg (...comp), Soir : .....mg (... comp)

---

**A l'école ou à la crèche**

---

Prise d'un traitement régulier à l'école : oui  non

Hydrocortisone : .....mg (soit .. comp.) à .....h , et .....mg à .....h

Autre : .....

**En cas de fièvre, diarrhée, vomissement, douleur abdominale, ou autre plainte (blessure, douleur...)**

- a/ Donner dès que possible Hydrocortisone .....mg soit...comprimé
- b/ Prévenir les parents

**En cas de vomissements répétés ou d'altération de l'état général**

- a/ Donner dès que possible Hydrocortisone .....mg soit...comprimé
- b/ Donner à l'enfant du sucre oralement (1 sucre / 20k de poids ou un peu de jus de fruit)
- c/ Appeler les parents pour une consultation médicale urgente
- d/ Appeler le 15 si les parents ne sont pas joignables et que les vomissements sont répétés : signaler que l'enfant a une INSUFFISANCE SURRENALIENNE avec risque d'insuffisance surrénale aiguë.

**En cas de malaise avec prise orale impossible**

- a/ Mettre en position latérale de sécurité (PLS) si l'enfant est inconscient
- b/ Appeler le 15 : signaler que l'enfant a une INSUFFISANCE SURRENALIENNE avec risque d'insuffisance surrénale aiguë.

Le matériel pour l'injection d'hydrocortisone doit être disponible à l'école à disposition des secours pour administration sur consigne du 15 ou faite par les secours :

- < 1 an : 25 mg (1/4 d'ampoule) en sous-cutané
- < 6 ans : 50 mg (1/2 ampoule) en sous-cutané,
- > 6 ans : 100 mg en sous-cutané,

Trousse d'urgence
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> A conserver à l'école : Hydrocortisone en comprimés, sucre en morceaux, hémisuccinate d'hydrocortisone injectable, seringue, aiguille pour injection sous cutanée.</li> <li><input type="checkbox"/> A emporter pendant les sorties scolaires : Hydrocortisone en comprimés, sucre en morceaux.</li> </ul>

Date :

Signature et cachet du médecin :

Projet d'accueil individualisé (PAI)  
**Diabète insipide**

Elève	
Nom, prénom :	DDN :
Année scolaire :	
Etablissement scolaire :	

Personnes à contacter en cas d'urgence
Samu : 15 ou 112 (téléphone portable)
Parent 1 : tel.....
Parent 2 : tel.....
Autre personne : tel.....
Médecin traitant : .....
Médecin spécialiste : .....

Cet enfant présente une insuffisance hypophysaire avec un diabète insipide.

Il a un traitement par MINIRIN Melt, lyophilisat à laisser fondre dans la bouche:

Matin : .....µg, Midi : .....µg, Après-midi : .....µg, Soir : .....µg

---

A l'école

---

Prise d'un traitement régulier à l'école : oui  non

MINIRIN : .....µg à .....h, .....µg à .....h

Autre : .....

La prise du médicament doit être réalisée à heures régulières sans oublier.  
Ce traitement ne doit pas être à l'origine d'un refus auprès de la cantine scolaire.

L'enfant doit avoir à sa disposition un libre accès à l'eau, et aux toilettes. La polyurie est incontrôlable si le Minirin est insuffisamment efficace, l'enfant doit donc être autorisé à sortir de classe et doit pouvoir boire à volonté pour éviter de se déshydrater.

**Si l'enfant urine beaucoup** (doit sortir de la classe plusieurs fois), plus d'1h avant la prise du traitement habituel :

- prévenir les parents

Dose de MINIRIN supplémentaire à proposer à l'école : oui  non

- donner MINIRIN .....µg

**Si l'enfant n'urine pas dans la journée** et si cela est associé à des maux de tête ou des nausées :

- ne pas l'inciter à boire
- prévenir la famille

En cas d'accident à l'école ou lors des activités parascolaires, il sera indispensable de signaler aux équipes soignantes que l'enfant présente un diabète insipide.

Date :

Signature et cachet du médecin :